

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2023
World Kidney Day 2023

ПРОБЛЕМЫ ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИИ
Problems of paediatric nephrology

НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ПОЧКИ
Nervous system and kidneys

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И ПОЧКИ
Uric acid and kidneys

ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЯ
Immunoglobulin A-nephropathy

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ХБП
Proinflammatory cytokines in chronic kidney disease

РАДИОЧАСТОТНАЯ ДЕНЕРВАЦИЯ ПОЧЕК
Radiofrequency denervation of the kidneys

ДОКСОРУБИЦИНОВАЯ НЕФРОПАТИЯ
Doxorubicin nephropathy

2

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 • № 2 • 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 (Гановвер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Смирнов (Санкт-Петербург) – доктор медицинских наук профессор; Д.Ю. Соснин (Пермь, Россия) – доктор медицинских наук профессор; М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Цвиренко (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Е.М. Шилов (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 4 раза в год.

1. «Почта России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – ПЗ973.

2. «Пресса России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

Рекламодателям

Редакция оставляет за собой право не размещать рекламные материалы (модуль и информационные материалы), если они не соответствуют научной и медицинской направленности журнала.

В этом случае рекламодателю будут направлены разъяснения и замечания, после устранения которых рекламный материал будет повторно рассмотрен Редакцией.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34
или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович**

Корректор Л.Н. Агапова

Переводчик К. Горбачёва

Художественное оформление обложки А.И. Приймак

Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору

за соблюдением законодательства в сфере

массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.

Сдан в набор 10.05.2023. Подписан в печать 09.06.2023.

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, д. 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.

Острое повреждение почек

**А.В. Смирнов, В.А. Добронравов,
А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков**

~~~~~

*В монографии суммированы современные представления о сравнительно новом понятии — остром повреждении почек (ОПП). Описаны концептуальные проблемы этого состояния, приведены и критически рассмотрены существующие классификационные схемы ОПП. Представлены основные патогенетические механизмы повреждения почек в острых ситуациях, связанных с различными воздействиями. Детально рассмотрены клинические варианты ОПП и подходы к клинической диагностике. Уделено особое внимание роли биомаркеров острого почечного повреждения в диагностике и оценке клинического прогноза ОПП. Из-за чрезвычайного клинического полиморфизма этого состояния значительное место уделено спектру клинко-патофизиологических синдромов, с которыми может встретиться врач у постели пациента с ОПП. Для нефрологов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, хирургов, инфекционистов, токсикологов и врачей других специальностей.*

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов,  
А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков



Год публикации: 2015  
Обложка: твердая  
Кол-во страниц: 488



Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1,  
Деловой Центр, офис 6  
**Тел./Факс:** +7 (499) 245-45-55  
**Заказ книг:** +7 (916) 147-16-34  
**E-mail:** miapubl@mail.ru  
**www.medagency.ru**

# Реабилитация больных на гемодиализе

**А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев**

*В монографии систематизированы современные представления о причинах и механизмах нарушения физического функционирования пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Уделено большое внимание патогенезу формирования белково-энергетической недостаточности и саркопении, как основным факторам нарушения физического состояния больных. Представлены возможности диагностики основных вариантов белково-энергетической недостаточности. Намечены возможные направления их коррекции. Впервые в отечественной научной медицинской литературе детально освещены возможности и методики регулярных физических тренировок в столь сложной когорте пациентов, имеющих изменения практически всех основных систем организма. Для больных, которые не могут выполнять физические нагрузки в тренирующем режиме, специально разработана, опробована на репрезентативной выборке, обоснована и подробно рассмотрена новая реабилитационная методика, не применявшаяся ранее в нефрологии – накожная билатеральная электростимуляция мышц нижних конечностей. Приведены собственные данные длительного наблюдения за больными, которые подтверждают возможности представленных методик не только в плане улучшения физической работоспособности, но и в отношении улучшения адекватности диализа и качества жизни. Для нефрологов и врачей других специальностей.*

А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев

## РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

Руководство для врачей



**Год издания:** 2018

**Обложка:** твердая

**Количество страниц:** 208

**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](mailto:journal@nephrolog.ru). После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

Оформить подписку на территории РФ можно следующими способами:

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

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

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

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

**I. Армения**

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

**II. Беларусь**

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

**III. Казахстан**

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

**IV. Узбекистан**

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

**V. Украина**

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



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

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

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

11

## THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Здоровье почек для всех: готовность к неожиданному в оказании поддержки уязвимым

Ли-Ли Сяо, Кавья М. Шах, Адриан Лью, Дина Абделлатиф, Алессандро Балдуччи, Агнес Харис, Лата А. Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Ифеома Уласи и Робин Г. Лэнгхэм

12

## LEADING ARTICLE

Kidney health for all: preparedness for the unexpected in supporting the vulnerable

Li-Li Hsiao, Kavya M. Shah, Adrian Liew, Dina Abdellatif, Alessandro Balducci, A'gnes Haris, Latha A. Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Ifeoma Ulasi and Robyn G. Langham

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Проблемные вопросы оптимизации перевода реципиентов почечного трансплантата из детской во взрослую службу здравоохранения (обзор литературы)

Райкевич-Ляховская Ольга Викторовна, Сукало Александр Васильевич, Байко Сергей Валерьевич

21

## REVIEWS AND LECTURES

Problematic issues of optimizing the transfer of renal transplant recipients from pediatric to adult health care (literature review)

Raivevich-Liachovskaya Olga V., Sukalo Alexander V., Baiko Sergey V.

Нервная система и почки. Перекрестные механизмы взаимодействия в норме и при патологии

Юсупов Фуркат Абдулахатович, Юлдашев Акмал Акбарович

29

Nervous system and kidneys. Cross-mechanisms of interaction in normal and pathological conditions

Yusupov Furkat A., Yuldashev Akmal A.

Роль мочевой кислоты в развитии воспаления при заболеваниях почек

Куницкая Наталия Александровна, Ариев Александр Леонидович, Кулаева Наталия Николаевна

39

The role of uric acid in the development of inflammation in kidney disease

Kunitskaya Natalia A., Arieiev Alexander L., Kulaeva Natalia N.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования

Роль сывороточного иммуноглобулина Е у пациентов с иммуноглобулин А-нефropатией

Комиссаров Кирилл Сергеевич, Нижегородова Дарья Борисовна, Минченко Елена Ивановна, Пилотович Валерий Станиславович, Зафранская Марина Михайловна

47

The role of serum immunoglobulin E in patients with immunoglobulin A-nephropathy

Komissarov Kirill S., Nizheharodava Darya B., Minchenko Elena I., Pilotovich Valery S., Zafranskaya Marina M.

Длительность ремиссии стероидозависимого нефротического синдрома после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии

Ныrkova Полина Алексеевна, Савенкова Надежда Дмитриевна

57

Duration of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after cyclosporin and mycophenolate sodium therapy in children with and without clinical manifestation of allergy

Nyrkova Polina A., Savenkova Nadezhda D.

Роль интерлейкина-6 в патогенезе белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

Яковенко Александр Александрович, Лаврищева Юлия Владимировна, Румянцев Александр Шаликович

66

The role of interleukin-6 in the pathogenesis of protein-energy malnutrition in patients treated with haemodialysis

Jakovenko Alexander A., Lavrisheva Yulia V., Rumyantsev Aleksandr Sh.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Концентрация интерлейкина-17 в крови и моче у больных с хроническим гломерулонефритом<br><i>Чемоданова Дарья Александровна, Виноградов Анатолий Александрович, Цао Вэньцин, Краснова Татьяна Николаевна, Чеботарева Наталья Викторовна</i>                                               | 72  | The concentration of interleukin-17 in the blood and urine of patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome<br><i>Chemodanova Daria A., Vinogradov Anatoliy A., Cao Venzsin, Krasnova Tatiana N., Chebotareva Natalya V.</i> |
| Роль склеростина в формировании сердечно-сосудистой кальцификации при хронической болезни почек C5D<br><i>Махиева Азиза Тахировна, Мамбетова Анета Мухамедовна</i>                                                                                                                       | 78  | The role of sclerostin in the formation of cardiovascular calcification in chronic kidney disease C5D<br><i>Makhieva Aziza T., Mambetova Aneta M.</i>                                                                                           |
| Роль стрессовых реакций в генезе нарушений менструального цикла при рецидивирующих инфекциях мочевого тракта у несовершеннолетних<br><i>Чеботарева Юлия Юрьевна, Летифов Гаджи Муталибович, Петров Юрий Алексеевич</i>                                                                   | 85  | The role of stress reactions in the genesis of menstrual cycle disorders in recurrent urinary tract infections in minors<br><i>Chebotareva Yulia Yu., Letifov Gadzhi M., Petrov Yury A.</i>                                                     |
| Экскреторная функция почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией после проведения процедуры радиочастотной денервации почек в условиях трехлетнего наблюдения<br><i>Савельева Нина Юрьевна, Гапон Людмила Ивановна, Микова Екатерина Викторовна, Жержова Анна Юрьевна</i> | 91  | Renal excretory function in patients with resistant arterial hypertension after radiofrequency kidney denervation at three-year follow-up<br><i>Savelieva Nina Yu., Gapon Liudmila I., Mikova Ekaterina V., Zherzhova Anna Yu.</i>              |
| Структура выявляемых заболеваний почек по результатам судебно-медицинских исследований трупов<br><i>Ягмуров Оразмурад Джумаевич, Исаков Владимир Дмитриевич</i>                                                                                                                          | 98  | The structure of detected kidney diseases based on the results of forensic medical examination of corpses<br><i>Yagmurov Orazmurad D., Isakov Vladimir D.</i>                                                                                   |
| <b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b><br><b>Экспериментальные исследования</b>                                                                                                                                                                                                                      |     | <b>ORIGINAL ARTICLES</b><br><b>Experimental investigations</b>                                                                                                                                                                                  |
| Особенности развития экспериментальной нефропатии у крыс при применении доксорубина<br><i>Зверев Яков Федорович, Мотин Юрий Григорьевич, Мазко Олеся Николаевна, Мозгунова Наталья Александровна, Мотина Наталья Владимировна</i>                                                        | 102 | Features of the development of experimental nephropathy in rats during the use of doxorubicin<br><i>Zverev Yakov F., Motin Yury G., Mazko Olesya N., Mozgunova Natalya A., Motina Natalya V.</i>                                                |
| <b>НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                            |     | <b>PRACTICAL NOTES</b>                                                                                                                                                                                                                          |
| Применение дапаглифлозина у коморбидного пациента: новые возможности<br><i>Паневин Тарас Сергеевич, Елисеев Максим Сергеевич, Бобкова Анастасия Олеговна, Димитрева Анастасия Евгеньевна, Урумова Маргарита Мухарбековна</i>                                                             | 109 | The use of dapagliflozin in a comorbid patient: new perspectives<br><i>Panevin Taras S., Eliseev Maxim S., Bobkova Anastasia O., Dimitreva Anastasia E., Urumova Margarita M.</i>                                                               |
| <b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</b>                                                                                                                                                                                                                                                               | 121 | <b>GUIDELINES FOR AUTHORS</b>                                                                                                                                                                                                                   |

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

## THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

### *Глубокоуважаемые читатели и коллеги!*

В настоящее время все научные журналы нашей страны разделены на 3 категории. В списке Высшей аттестационной комиссии при министерстве науки и высшего образования Российской Федерации наш журнал «Нефрология» формально отнесен к категории К2.

Уточняем, что журнал «Нефрология» относится к категории К1 на основании решения ВАК о включении в нее всех журналов, индексируемых в международных базах данных (журнал «Нефрология» индексируется в международной базе данных «Scopus»), а также включенных в список журналов «Russian Science Citation Index» (журнал «Нефрология» включен в этот список №583). Прилагаем выписку из письма, разосланного ученым секретарем Высшей аттестационной комиссии И.М. Мацкевичем, 06.12.2022 г.

Главный редактор журнала «Нефрология» А.Ш. Румянцев

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

ВЫСШАЯ АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ  
ПРИ МИНИСТЕРСТВЕ НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Солянка ул., д.14, стр.3, Москва, 109992, тел. (495) 547-12-21 доб.7615

06.12.2022 № 02-1136

Главным редакторам,  
председателям редакционных  
коллегий и редакционных советов  
рецензируемых научных изданий

О Перечне рецензируемых  
научных изданий

Высшая аттестационная комиссия при Минобрнауки России (далее – ВАК) сообщает, что Рабочей группой по совершенствованию и оптимизации перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (далее – Перечень рецензируемых научных изданий), совместно с экспертными советами ВАК проведена работа по анализу Перечня рецензируемых научных изданий (рассматривались издания, входящие в Перечень рецензируемых научных изданий по состоянию на 31 декабря 2021 г. по научным специальностям прежней номенклатуры, утвержденной приказом Минобрнауки России от 23 октября 2017 № 1027)

В рамках данной работы была разработана и утверждена методика по оценке изданий, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, для распределения по категориям. Указанная методика включает в себя две составляющие: количественную (научометрические показатели) и качественную (экспертную).

По результатам проведенного анализа наукометрических показателей все научные издания, входящие в Перечень рецензируемых научных изданий, были выстроены по убыванию по коэффициенту научной значимости, распределены по категориям в соотношении К1 – 25%, К2 – 50%, К3 – 25% и были переданы на рассмотрение в профильные экспертные советы ВАК. С учетом экспертной оценки, проведенной экспертными советами ВАК по каждой научной специальности, по которой журнал входил в Перечень рецензируемых научных изданий, был сформирован итоговый список изданий, распределенный по категориям К1, К2, К3. Распределение журналов, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, по категориям (копия распределения прилагается) было утверждено на заседании Рабочей группы 20 октября 2022 г.

Одновременно сообщаем, что в настоящее время готовятся изменения в соответствующие нормативные акты в сфере государственной научной аттестации, после внесения которых будет определена дата начала применения категорирования журналов, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий.

Также информируем, что в соответствии с рекомендациями Рабочей группы и ВАК повторное рассмотрение и категорирование изданий, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, планируется в IV квартале 2023 года.

Обращаем внимание, что на основании рекомендации ВАК журналы, входящие в международные базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer или GeoRef и перечень журналов RSCI, приравниваются к изданиям категории К1 (в том числе издания, одновременно входящие в Перечень рецензируемых научных изданий). При этом требование об обязательности наличия публикаций в журналах, индексируемых в указанных базах данных, в настоящее время не применяется. Правила учета публикаций в журналах из перечня RSCI определены в соответствии с рекомендациями ВАК.

Приложение: на 124 л. в 1 экз.

Главный ученый секретарь  
ВАК при Минобрнауки России



И.М. Мацкевич

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

## LEADING ARTICLE

© Ли-Ли Сяо, Кавья М. Шах, Адриан Лью, Дина Абделлатиф, Алессандро Балдуччи, Агнес Харис, Лата А. Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Ифеома Уласи и Робин Г. Лэнгхэм, 2023  
УДК 61 : 611.61

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-12-20

# ЗДОРОВЬЕ ПОЧЕК ДЛЯ ВСЕХ: ГОТОВНОСТЬ К НЕОЖИДАННОМУ В ОКАЗАНИИ ПОДДЕРЖКИ УЯЗВИМЫМ

*Ли-Ли Сяо<sup>1</sup>, Кавья М. Шах<sup>1</sup>, Адриан Лью<sup>2</sup>, Дина Абделлатиф<sup>3</sup>, Алессандро Балдуччи<sup>4</sup>, Агнес Харис<sup>5</sup>, Лата А. Кумарасвами<sup>6</sup>, Василиос Лиакопулос<sup>7</sup>, Сиу-Фай Луи<sup>8,9</sup>, Ифеома Уласи<sup>10</sup> и Робин Г. Лэнгхэм<sup>11</sup>; от имени Объединенного организационного комитета Всемирного Дня Почки<sup>12</sup>*

<sup>1</sup> Почечное отделение, медицинский отдел, Женская больница Бригама, Медицинская школа Гарварда, Бостон, Массачусетс, США;

<sup>2</sup> Отдел почечной медицины, Больница Маунт Элизабет Новена, Сингапур;

<sup>3</sup> Отделение нефрологии, Каирская университетская больница, Каир, Египет;

<sup>4</sup> Итальянский Почечный Фонд, Рим, Италия;

<sup>5</sup> Отделение нефрологии, Больница Петефи, Будапешт, Венгрия;

<sup>6</sup> Исследовательский Почечный Фонд Тамилнада, Международная Федерация Почечных Фондов-Всемирный Почечный Альянс, Ченнай, Индия;

<sup>7</sup> Отделение нефрологии и гипертензии, 1-й Отдел Внутренней Медицины, Медицинская школа при больнице Эллингской американской образовательной ассоциации, Университет Аристотеля в Салониках, Салоники, Греция;

<sup>8</sup> Международная Федерация Почечных Фондов-Всемирный Почечный Альянс, Гонконг, Китай;

<sup>9</sup> Школа общественного здравоохранения и первичной медико-санитарной помощи Гонконгского жокей-клуба, Китайский университет Гонконга, Гонконг, Китай;

<sup>10</sup> Медицинский факультет, Медицинский колледж Нигерийского университета, Учебная больница Нигерийского университета, Итуку-Озала, Энугу, Нигерия;

<sup>11</sup> Медицинский факультет, Больница Святого Винсента, Мельбурнский университет, Мельбурн, Виктория, Австралия

Перевод на русский язык А.Ю. Земченкова под редакцией Е.В. Захаровой

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

Эта статья публикуется в журнале *Kidney International* и перепечатывается в журнале *KI Reports*. Статьи являются идентичными концепции и формулировкам, но различаются незначительными стилистическими и орфографическими изменениями, детализацией и объемом рукописи в соответствии со стилем каждого журнала. Любая из этих версий может быть использована при цитировании этой статьи.

Все авторы внесли равный вклад в концепцию, подготовку и редактирование рукописи.

## РЕФЕРАТ

По мере увеличения числа стихийных бедствий и других разрушительных явлений, в том числе и вызванных деятельностью человека, неизмеримо возрастает угроза здоровью и благополучию тех, кто страдает болезнями почек. Общемировое значение приобрела проблема готовности системы здравоохранения, в том числе – необходимость создания устойчивой структуры, способной обеспечить потребности всего общества в медицинской помощи во время неожиданных сбоев в обычной работе органов здравоохранения. Пандемия COVID-19 выявила множество негативных последствий для лиц с заболеваниями почек. Как это ни парадоксально, но комплекс медицинских нужд лиц, страдающих заболеваниями почек, не обеспечивается системами реагирования на кризис, часто перегруженными большим количеством новых пациентов, появившихся в результате самого кризиса. Сбои в нефрологической помощи в результате неожиданных событий наблюдаются все чаще и, вероятно, еще участятся в ближайшие годы. Поэтому вполне уместно, что тема Всемирного Дня Почки в этом году будет звучать так – Здоровье почек для всех: готовность к неожиданному в оказании поддержки уязвимым.

**Ключевые слова:** диализная помощь, реагирование на стихийные бедствия, готовность к чрезвычайным ситуациям, здоровье почек, стихийные бедствия, общественное здравоохранение, социальные сети

**Авторское право** © Организационный комитет Всемирного Дня Почки 2023. Опубликовано компанией Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов. Это статья в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/bync-nd/4.0/>).

Kidney International (2023) 103, 436–443; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.013>

**Для цитирования:** Здоровье почек для всех: готовность к неожиданному в оказании поддержки уязвимым. Перевод на русский язык А.Ю. Земченкова под редакцией Е.В. Захаровой. *Нефрология* 2023;27(2):12-20. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-12-20

## KIDNEY HEALTH FOR ALL: PREPAREDNESS FOR THE UNEXPECTED IN SUPPORTING THE VULNERABLE

*Li-Li Hsiao<sup>1</sup>, Kavya M. Shah<sup>1</sup>, Adrian Liew<sup>2</sup>, Dina Abdellatif<sup>3</sup>, Alessandro Balducci<sup>4</sup>, A'gnes Haris<sup>5</sup>, Latha A. Kumaraswami<sup>6</sup>, Vassilios Liakopoulos<sup>7</sup>, Siu-Fai Lui<sup>8,9</sup>, Ifeoma Ulasi<sup>10</sup> and Robyn G. Langham<sup>11</sup>; for the World Kidney Day Joint Steering Committee<sup>12</sup>*

<sup>1</sup> Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA;

<sup>2</sup> Department of Renal Medicine, Mount Elizabeth Novena Hospital, Singapore;

<sup>3</sup> Department of Nephrology, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt;

<sup>4</sup> Italian Kidney Foundation, Rome, Italy;

<sup>5</sup> Nephrology Department, Péterfy Hospital, Budapest, Hungary;

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

<sup>7</sup> Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece;

<sup>8</sup> International Federation of Kidney Foundations –World Kidney Alliance, Hong Kong, China; <sup>9</sup> The Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;

<sup>10</sup> Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria/University of Nigeria; Teaching Hospital, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria;

<sup>11</sup> Department of Medicine, St.Vincent's Hospital, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

Translated into Russian by A.Y. Zemchenkov, edited by E.V. Zakharova

The translation was carried out on the initiative of the Russian Dialysis Society and approved by the World Kidney Day Joint Steering Committee

This article is being published in *Kidney International* and is being reprinted in *KI Reports*. The articles cover identical concepts and wording, but vary in minor stylistic and spelling changes, detail, and length of manuscript in keeping with each journal's style. (<http://creativecommons.org/licenses/bync-nd/4.0/>).

Kidney International (2023) 103, 436–443; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.013>

Any of these versions may be used in citing this article.

Note that all authors contributed equally to the conception, preparation, and editing of the manuscript.

### ABSTRACT

As the rate of natural disasters and other devastating events caused by human activities increases, the burden on the health and well-being of those affected by kidney disease has been immeasurable. Health system preparedness, which involves creating a resilient system that is able to deal with the health needs of the entire community during times of unexpected disruptions to usual care, has become globally important. In the wake of the COVID-19 pandemic, there is a heightened awareness of the amplification of negative effects on the renal community. Paradoxically, the complex medical needs of those who have kidney diseases are not met by systems handling crises, often compounded by an acute increase in burden via new patients as a result of the crisis itself. Disruptions in kidney care as a result of unexpected events are becoming more prevalent and likely to increase in the years to come. It is therefore only appropriate that the theme for this year's World Kidney Day will focus on Kidney Health for All: preparedness for the unexpected in supporting the vulnerable.

**Key words:** dialysis care; disaster response; emergency preparedness; kidney health; natural disasters; public health; social media

**For citation:** Kidney health for all: preparedness for the unexpected in supporting the vulnerable. Translated into Russian by A.Y. Zemchenkov, edited by E.V. Zakharova. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):12-20. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-12-20

Управление Организации Объединенных Наций по Снижению риска бедствий определяет бедствие как «серьезное нарушение функционирования сообщества или социума в любом масштабе вследствие опасных событий, влияющих на условия окружающей среды, уязвимость и потенциал, и приводящее к одному или нескольким последствиям: человеческим, материальным, экономическим и экологическим потерям и воздействиям» [1]. Частота стихийных бедствий в мире растет: за период с 1960 по 2020 год количество стихийных бедствий выросло по меньшей мере в 10 раз [2] и сопровождалось уве-

личением смертности, травматизма, заболеваемости и инвалидности. В 2021 году стихийные бедствия затронули 101,8 млн человек во всем мире, приведя к более чем 10 000 смертей и экономическому ущербу приблизительно в 252 миллиарда долларов США [3]. На конец 2021 года 89,3 млн человек во всем мире были насильственно перемещены из своих домов из-за конфликтов, насилия и страха перед преследованиями или нарушениями прав человека, что более чем в два раза больше, чем 10 лет назад, когда число перемещенных лиц составляло 42,7 млн человек были перемещены десять лет назад, и больше,

чем когда-либо со времен Второй мировой войны [4]. Бедствия гораздо сильнее сказываются на тех, кто живет в развивающихся странах или регионах с низким уровнем дохода. Организация Объединенных Наций поясняет, что потеря основных средств и инфраструктуры, например школ, может привести к тому, что бедные попадут в «ловушку бедности», которая задержит развитие нескольких поколений, и избежать этого будет очень трудно [5]. Бедствия также в основном наносят ущерб группам населения, испытывающим последствия социального неравенства, такие как низкий социально-экономический статус и этническая/расовая дискриминация [6]. Правительства несут ответственность за поддержку этих групп в период реагирования на стихийные бедствия и последующего восстановления, чтобы гарантировать, что существующее неравенство не усугубится. С учетом масштаба воздействия бедствий на общество существует очевидная необходимость лучше готовиться к бедствиям любого масштаба, дабы свести к минимуму последствия для здоровья и благополучия, возникающие в результате нарушений в повседневной жизни.

#### **Типы стихийных бедствий и других неожиданных событий**

Стихийные бедствия многообразны, поэтому важно понимать базовые характеристики распространенных бедствий, чтобы разработать универсальную стратегию готовности. Наиболее распространенным видом стихийных бедствий являются наводнения, от которых в период с 1998 по 2017 год во всем мире пострадало более 2 млрд человек [7]. Наводнения происходят, когда суша затопляется большим притоком воды, например, в результате проливных дождей, и представляют угрозу для районов, расположенных вблизи побережья или крупного водоема. Тропические циклоны, такие как ураганы и тайфуны, являются еще одним распространенным природным стихийным бедствием, связанным с водой; по оценкам, они затронули 726 млн человек с 1998 по 2017 год [8]. Для формирования циклонов требуются влажный воздух и ветер, и поэтому они возникают в Атлантическом, Тихом и Индийском океанах. Землетрясения – это внезапное стихийное бедствие, характеризующееся сотрясением земной поверхности и оползнями. Землетрясения обычно происходят над линиями разломов в земной коре. Они затронули более 125 млн человек в период 1998–2017 годов [9]. Одним из особенно опасных последствий землетрясений являются цунами, которые представляют собой быстро поднимающиеся волны с мощным течением, способные нанести значительный ущерб прибрежным районам. Стихийные бедствия, характерные для определенных регионов мира – это извержения вулканов, 75% которых происходит вдоль пояса в Тихом океа-

не, известного как «Огненное кольцо» [10], и снежные бури, которые распространены в Антарктике и северных регионах Азии, Европы и Северной Америки [11].

Помимо стихийных бедствий, другие неожиданные события также могут быть причиной серьезных потрясений и затрагивать различные уровни общества. События национального и международного масштаба, к которым необходимо быть готовыми, включают войну, голод и вспышки инфекционных заболеваний. Хотя война и голод могут быть исходно предсказуемы, к ним трудно подготовиться, поскольку они длятся в течение продолжительного периода и могут затронуть одновременно миллионы людей. Пандемия коронавируса (COVID-19) является актуальным предупреждением о необходимости обеспечить готовность во всем мире; одна из оценок показывает, что неадекватный ответ на коронавирусную инфекцию в 2019 году, вероятно, привел к примерно 200 тысячам предотвратимых смертей в Соединенных Штатах только в 2020 году [12]. Катастрофические неожиданные события также могут произойти в более локальном масштабе. Неожиданное закрытие дорог, перебои в подаче электроэнергии и доступе в Интернет, а также перебои с водоснабжением могут не только стать помехой в повседневной жизни человека, но и представлять угрозу для самой его жизни. Одно исследование показало, что перекрытие дорог и нарушения инфраструктуры во время марафонов повысило риск смерти от сердечных приступов, поскольку многие люди, не знавшие о перекрытии дорог, не смогли вовремя доехать до больницы [13]. Независимо от масштаба самого события важно подготовиться к любым неожиданным событиям, а не только к стихийным бедствиям.

#### **Подготовка к оказанию нефрологической помощи во время будущих бедствий**

В связи с пандемией COVID-19 проводится значительная работа, направленная на оценку недостатков и повышение готовности и устойчивости системы здравоохранения. Было очевидно, что пациенты с инфекционными заболеваниями (НИЗ) с высокой долей вероятности могли тяжело заболеть или даже умереть, поскольку их потребность в предоставлении и приоритизации текущей комплексной медицинской помощи была деприоритизирована в пользу реагирования на острые состояния. Существует реальная потребность в том, чтобы системы здравоохранения и власти разрабатывали бы более устойчивые структуры. Обсуждая уроки, извлеченные из эпидемии Эболы, *Kruk et al.* [14] отмечают, что устойчивые системы здравоохранения способны приносить повседневную пользу и давать положительные результаты для здоровья всего населения не только во время кризиса, но и после

него. Термин «дивиденд устойчивости» указывает на улучшение показателей работы системы как в тяжелые времена, так и в благополучные [14].

Основные рекомендации Комиссии Lancet по борьбе с COVID-19 коротко и ясно описывают 3 области высокой значимости для развития системы здравоохранения: (i) укрепление национальных систем здравоохранения и увеличение инвестиций в первичную медико-санитарную помощь и общественное здравоохранение; (ii) национальные планы обеспечения готовности к пандемиям; (iii) финансирование устойчивого развития и планов экологичного восстановления. Ясно, что, учитывая сложность заболеваний почек и НИЗ в целом, устойчивость системы здравоохранения требует всеобъемлющей многовекторной политики в широких рамках, с помощью которой мы сможем адекватно подготовиться к значимым шокным последствиям и оправиться от потрясения. Общие рамки готовности общественного здравоохранения к чрезвычайным ситуациям (ГОЗ-ЧС) (public health emergency preparedness – PHER), которые можно легко адаптировать и применять повсеместно, являются ключевыми и позволяют различным странам или системам здравоохранения легче модифицировать существующие планы в соответствии с типом стихийного бедствия и обстановкой. Традиционно меры реагирования на чрезвычайные ситуации в области здравоохранения не включали специализированную нефрологическую помощь или медицинскую помощь при НИЗ. Во время пандемии COVID-19 пациенты с НИЗ имели худшие исходы по сравнению с лицами без НИЗ [15]. Что касается болезней почек, то исследование, проведенное Национальным координационным центром по конечной стадии болезни почек, показало, что число смертей среди пациентов с почечной недостаточностью превысило ожидаемые цифры на 6953–10316 человек на ранних стадиях пандемии COVID-19, и избыточная летальность наблюдалась также среди реципиентов солидных органов [16, 17]. Ретроспективное когортное исследование в Англии показало, что во время пандемии COVID-19 пациенты с хронической болезнью почек столкнулись с высоким риском смерти в течение 1 года [18]. Растет понимание того, что сбои в работе здравоохранения в эти периоды имеют для живущих с НИЗ людей серьезные последствия, вплоть до летального исхода.

Канадской группой исследователей разработана структура ГОЗ-ЧС, которая получена эмпирическим путем, обогащена информацией от конечного пользователя и дополнительно доработана для соответствия практическим задачам, встающим перед органами местной/региональной системы общественного здравоохранения. Эта структура отражает сложность требуемой системы [19] и гарантирует,

что клиническая помощь при уже существующих хронических заболеваниях останется доступной и сохранится благодаря взаимосвязанности и гибкости ГОЗ-ЧС (рисунок).

На рисунке представлены области обеспечения готовности, специфичные для заболеваний почек, и все они интегрированы в рамках системного ответа на события. Обеспечение раннего выявления и интегрирования нужд нефрологической помощи на этапе формирования готовности и подтверждение цепочек ключевых поставок лекарств и технологий, а также разработка надежных и персонализированных планов для пациентов – все это имеет важное значение на ранних стадиях бедствия. Кроме того, очевидно, что меры реагирования на бедствия должны включать болезни почек в первоначальные оценки – путем составления карты предоставления нефрологической помощи и сосредоточения внимания на оказании первичной медицинской помощи. Критичны также обеспечение потребностей в рабочей силе и внимание к аспектам психического здоровья пациентов и персонала. Оценку результатов необходимо проводить постоянно, как во время кризиса, так и в период восстановления, направляя её на изучение всех возможностей и путей улучшения практики и устранение выявленных пробелов.

Ключевой компонент ГОЗ-ЧС – это важность распространения точной и доступной информации среди общественности; особенно это относится к описанным ниже точкам соприкосновения: «Вовлечение общества», «Сети сотрудничества» и «Коммуникация». Все более эффективным подходом к быстрому распространению информации среди большой аудитории является использование цифровых технологий и социальных сетей. Цифровые медиаинструменты, такие как онлайн-блоги и медицинские форумы, стали отличными ресурсами для размещения своевременной информации и критически важных обновлений о состоянии чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения. Платформы социальных сетей, такие как Facebook, YouTube, Twitter, WhatsApp и Instagram, легко доступны для любого, у кого есть смартфон, и у каждой из них имеются миллионы пользователей, к которым можно обращаться. Многие медицинские работники и организации по защите прав пациентов используют социальные сети для взаимодействия с пациентами и информирования их, и очевидно, что цифровая коммуникация становится шагом вперед в предоставлении информации о здоровье почек для всех. Однако важной задачей является обеспечение того, чтобы с помощью этих цифровых инструментов, особенно в чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения, не распространялась дезинформация. Важнейшим обязательным компонентом планирования будет обеспечение ши-

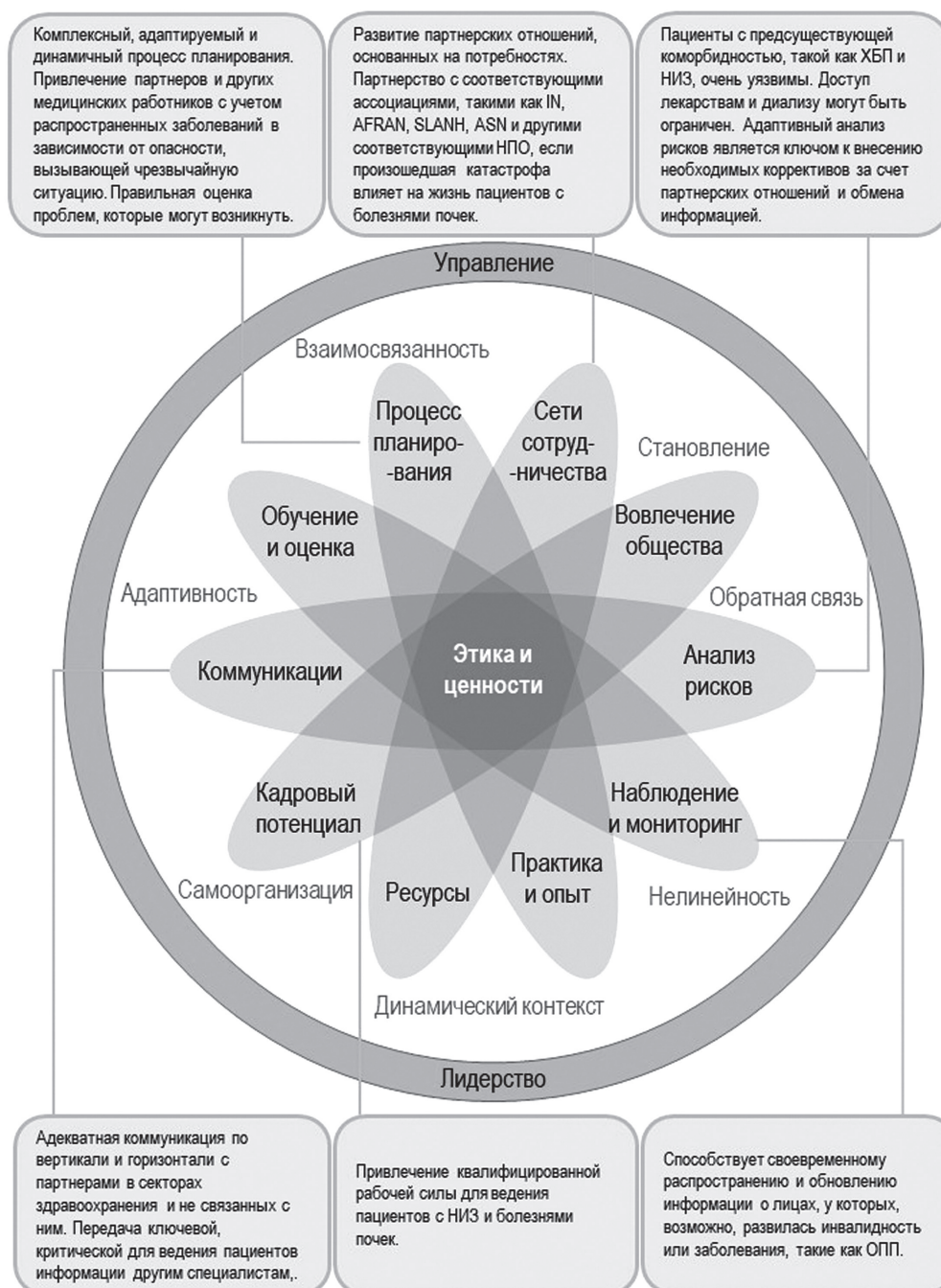


Рисунок. Основная структура устойчивости для обеспечения готовности общественного здравоохранения к чрезвычайным ситуациям (ГОЗ-ЧС). Каждая спица колеса «Этики и ценностей» соответствует важному элементу ГОЗ-ЧС. В серой области за пределами спиц представлены 7 основополагающих принципов сложных систем здравоохранения, наиболее близких к элементам ГОЗ-ЧС, которые они описывают.

Синее внешнее кольцо обобщает два ключевых элемента ГОЗ-ЧС: сильное управление и сильное лидерство. За периметром представлены примеры этих элементов применительно к болезням почек. AFRAN – Африканская ассоциация нефрологов; ОПП – острое повреждение почек; ASN – Американское общество нефрологов; ХБП – хроническая болезнь почек; ISN – Международное общество нефрологов; НИЗ – неинфекционные заболевания; НПО – неправительственные организации; SLANH – Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Адаптировано из: Khan Y, O'Sullivan T, Brown A, et al. Public health emergency preparedness: a framework to promote resilience. BMC Public Health. 2018;18:1344 [19]. © The Author(s). 2018. Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Figure. Resilience framework for public health emergency preparedness (PHEP). Each spoke of the “Ethics and Values” wheel corresponds to an essential element of PHEP. In the gray region outside of the spokes, 7 tenets of complex health systems are presented nearest to the PHEP elements they describe. The blue outer ring summarizes the 2 key elements of PHEP: strong governance and strong leadership. In the perimeter, examples of these elements as applied to kidney disease are presented. AFRAN, African Association of Nephrology; AKI, acute kidney injury; ASN, American Society of Nephrology; CKD, chronic kidney disease; ISN, International Society of Nephrology; NCDs, noncommunicable diseases; NGOs, nongovernmental organizations; SLANH, Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Adapted from Khan Y, O'Sullivan T, Brown A, et al. Public health emergency preparedness: a framework to promote resilience. BMC Public Health. 2018;18:1344. 19. The Author(s). 2018. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

рокого распространения в цифровом формате точной и официальной информации для реализации готовности к стихийным бедствиям при строгом ограничении распространения неправильного или вводящего в заблуждение контента. Правительства и организации могут смягчить последствия распространения дезинформации, сотрудничая с компаниями социальных сетей и инвестируя в разработку алгоритмов, которые выявляют «поддельные новости», а также путем усиления политики, которая блокирует поддельные или вредоносные онлайн-аккаунты [20].

Очевидно, что лечение болезней почек в чрезвычайных ситуациях не может быть ограниченным, но должно стать частью любой системы ГОЗ-ЧС. Важно отметить, что локальные и международные нефрологические сообщества и неправительственные организации, а также ассоциации пациентов играют ключевую роль в том, как пациенты с болезнями почек получают специализированное лечение во время чрезвычайных ситуаций. Необходимо тесное сотрудничество с органами здравоохранения и поставщиками услуг диализа.

#### **Система Готовности общественного здравоохранения к чрезвычайным ситуациям (ГОЗ-ЧС)**

Одним из примеров схем обеспечения готовности является описанная Khan et al. [19] структура, в которой подробно представлены 11 основных элементов, имеющих точки соприкосновения для интеграции с другими службами здравоохранения, что обеспечивает оптимальное предоставление помощи пациентам (см. рисунок). Эта структура описывает высокоуровневые компоненты обеспечения системы здравоохранения, которая учитывает все аспекты медицинской помощи как во время бедствия, так и в процессе восстановления после него – независимо от уровня благосостояния или общественных ресурсов. Это в равной мере относится как к странам с низким и средним, так и к странам с высоким уровнем дохода. Ниже приведены подробные сведения об 11 шагах.

(i) Управление и лидерство – основополагающие принципы ГОЗ-ЧС. Структуры интегрированы по вертикали и горизонтали, включая важнейшие области как в секторах здравоохранения, так и в не связанных с ним напрямую областях. Партнерские отношения и ответственность поддерживают координацию деятельности почечного сообщества с производителями электроэнергии, поставщиками лекарств и расходных материалов и многими уровнями системы здравоохранения.

(ii) Процесс планирования включает разработку динамичного процесса подготовки на основе сотрудничества, подчеркивая ценность надлежащей процедуры в обеспечении готовности общественного здравоохранения, которая включает медицин-

скую помощь при НИЗ. Разъясняются роли, обязанности, взаимоотношения и обязательства, а также организационные структуры и функции.

(iii) Сети сотрудничества – увязка с процессом планирования влечет за собой развитие взаимоотношений, партнерств и прочных сетей. Сотрудничество поддерживает готовность, реагирование и восстановление на различных уровнях системы и включает другие заинтересованные стороны: практикующих врачей, управления неотложной медицинской помощью, правительства, неправительственные организации или частный сектор. Следует подчеркнуть взаимосвязи внутри общественного здравоохранения и за его пределами.

(iv) Вовлечение сообщества способствует инклюзивности и порождает понимание со стороны сообщества. Инкорпорируются риски, активы и ценности общества, способствуя прозрачности и доверию между обществом и учреждениями общественного здравоохранения. Это повышает устойчивость системы. Обеспечение способности пациента к самопомощи и его готовность имеют решающее значение.

(v) Анализ рисков – важно понимать риски для сообществ и получать доступ к информации, которая помогает оценить планирование. Анализ рисков укрепляет планирование и принятие решений. Существующие социальные факторы риска, такие как бедность, инвалидность или заболевания, которые могли быть у кого-то до бедствия, делают эти группы подверженными более высокому риску и более уязвимыми. Это относится ко всем пациентам с болезнями почек, будь то хроническое заболевание почек, острое повреждение почек, лечение диализом или перенесенная трансплантация почки.

(vi) Наблюдение и мониторинг – наблюдение должно быть надежным, чтобы оперативно предоставлять информацию ключевым заинтересованным сторонам и сообществу. Это способствует заблаговременной осведомленности, поскольку основной элемент надзора и мониторинга включает раннее выявление и «раннее предупреждение» о возникающих рисках соответствующим органам здравоохранения и системе в целом. Это повышает эффективность системного подхода к сбору данных, связывая множество наборов данных, таких как электронные медицинские карты, информация об использовании лекарственных препаратов и амбулаторные записи о состоянии здоровья.

(vii) Практика и опыт включают упражнения, симуляционное обучение, тренировки и/или практику для наращивания потенциала реагирования и обратной связи, а также практические тесты и планы для выявления пробелов и слабых мест в процессе.

(viii) Ресурсы сосредоточены на физических, структурных и финансовых ресурсах, в основном

на возможностях системы и инфраструктуры оказать помощь элементам ГОЗ-ЧС.

(ix) Кадровый потенциал имеет решающее значение, хорошо обученный и знающий персонал должен сформировать социальную инфраструктуру для системы. Персонал нуждается в обучении и тренировке по вопросам готовности, в том числе, в том, как отвечать непосредственным потребностям пациента и его подготовленности.

(x) Коммуникация должна быть четкой и согласованной с понятной информацией для повышения осведомленности в сетях и среди общественности для предоставления информации, способствующей общественным действиям или изменению поведения, или предоставляющей рекомендации для работников здравоохранения. Оптимальное использование социальных сетей с заблаговременным планированием важных и соответствующих ситуации сообщений для противодействия ложным сообщениям.

(xi) Обучение и оценка – обучение во время чрезвычайных ситуаций обычно гибкое; оно соединено с другими элементами ГОЗ-ЧС, например, наблюдением и мониторингом. Важнейшим аспектом обучения является понимание точки зрения пациента на бедствие. В одном описательном исследовании оценивались мысли пациентов во время бедствий, и было обнаружено, что основными темами были чувство неподготовленности и беспокойство по поводу профессионального сопровождения своего лечения [21]. Оценка помогает повысить устойчивость системы и имеет решающее значение для оптимального восстановления.

### **Перебои в нефрологической помощи – специфические исходы**

**Сбои в диализной помощи.** Пациенты, находящиеся на диализе, являются особенно уязвимой группой в период бедствий. Кризисные последствия отсутствия доступа к диализной помощи в сочетании с экспоненциальным увеличением потребности в диализе в результате травм и повреждений вследствие неожиданных событий могут привести к критическому дефициту диализной службы в пострадавшем районе. В 2005 году последствия урагана «Катрина» привели к закрытию 94 центров диализа на побережье Мексиканского залива Соединенных Штатов, нарушив непрерывность жизненно необходимого лечения пациентов, находившихся в то время на диализе [22]. Землетрясения в районе Мраморного моря в Турции в 1999 году и Кашмире в 2005 году привели к значительному росту числа пациентов с краш-синдромом и острым повреждением почек, нуждающихся в заместительной почечной терапии [23, 24]. Во время землетрясения в Мраморном море 477 пациентов с острым повреждением почек получали экстренный диализ, и большинство

из них умерли бы, если бы лечение диализом было недоступно [25]. Пандемия COVID-19 еще раз подчеркнула, что лечение пациентов с заболеваниями почек является особенно сложной задачей, особенно в отношении пациентов, находящихся на диализе и требующих комплексного и специализированного командного лечения в ситуации, когда система здравоохранения уже перегружена пациентами с COVID-19. Многие больницы выделили большую часть своих стационарных мощностей пациентам с острыми проявлениями COVID, принимая только тех пациентов с другими заболеваниями, которые находились в критическом состоянии, а стационарная помощь пациентам с подострой патологией была перенесена на амбулаторное лечение и лечение на дому.

В 2020 году в Египте был проведен онлайн-опрос для изучения последствий пандемии COVID-19 для пациентов, находящихся на диализе в Каирской университетской детской больнице [26]. Поскольку почти 40% пациентов приезжают на диализ из-за пределов большого Каира и пользуются несколькими видами общественного транспорта, почти половина пациентов сообщили о пропуске сеансов или опоздании на сеансы диализа. В исследовании также сообщалось, что финансовые последствия карантинных ограничений привели к ухудшению питания и оказали значительное психологическое воздействие на пациентов и их близких, осуществляющих уход за ними. В Индии проблемы из-за пандемии COVID-19 были огромными. В течение 3 мес локдауна, когда не функционировал ни общественный, ни частный транспорт, пациенты, находящиеся на диализе, могли рассчитывать только на помощь семьи и друзей для поездок на лечение. Персонал часто вынужден был жить в медицинских центрах, чтобы обеспечить возможность лечения пациентов, и ощущалась острая нехватка средств индивидуальной защиты. Как и в Египте, финансовые последствия строгого карантина привели к нехватке продуктов питания и медикаментов [27].

Уязвимость пациентов, находящихся на диализе, также проявляется при техногенных катастрофах, таких как война. С началом вооруженного конфликта на Украине пациенты, находящиеся на диализе, чрезвычайно пострадали из-за неопределенности условий проведения диализа в сочетании с угрозами жизни из-за военных действий [28, 29]. В Украине в настоящее время насчитываются более 10 000 пациентов, находящихся на диализе, и более 1500 человек живут с пересаженной почкой. С начала боевых действий пострадали более 800 медицинских учреждений, многие из которых являются диализными центрами; за сообщениями о дефиците расходных материалов для диализа последовали сообщения о том, что пациентам и персоналу крайне

сложно было приезжать в центры диализа из-за боевых действий. Многие перемещенные пациенты и персонал жили непосредственно в центрах диализа. Зафиксировано, что некоторые из этих пациентов умерли, но для большинства пациентов исход в настоящее время неизвестен.

**Сбои в трансплантации.** Трансплантационная помощь часто приостанавливается во времена кризиса, что приводит к нагрузке на систему здравоохранения. Это, безусловно, имело место во многих странах в начале пандемии COVID-19, когда включение в список ожидания было приостановлено в связи с недавней инфекцией, в части случаев еще не разрешившейся. Кроме того, основные жизненно необходимые для реципиентов почечного трансплантата иммуносупрессивные препараты во время бедствий часто оказываются недоступными, что увеличивает риск отторжения и потери аллотрансплантата. Это было заметно на примере Пуэрто-Рико во время урагана «Мария» в 2017 году, когда отключение электроснабжения, ограничения в транспорте и связи создали значительные проблемы в обеспечении доставки пациентам иммуносупрессивных препаратов [30].

В недавней публикации рабочей группы DESCARTES и комитета по этике Европейской почечной ассоциации подробно представлены опасности, с которыми сталкиваются программы трансплантации почки и реципиенты почечного трансплантата [31]. Авторы решительно выступают за продолжение оказания деятельности служб трансплантации, хотя подробно описывают различные логистические проблемы, встающих в период бедствий. Они также отмечают, что для снижения риска нозокомиальной инфекции может быть оправдана отсрочка трансплантации от живых доноров, и рекомендуют донорам и реципиентам по возможности раньше выписываться из лечебного учреждения. Внесены ряд конкретных предложений, включая обучение пациентов, адаптацию к иммуносупрессивной терапии и обеспечение доступности местных оперативных служб. Рабочая группа DESCARTES пришла к выводу, что оценить, уместно ли прекращать работу программ по пересадке почки в период бедствия, и когда именно то делать, крайне трудно, но, тем не менее, утверждает, что «отказ от спасающей жизнь терапии» редко бывает оправдан.

#### **Реагирование на бедствия – оптимизация медицинской помощи**

Как уже обсуждалось, пациенты, находящиеся на диализе, были одной из наиболее заметно пострадавших во время пандемии COVID-19 групп, что свидетельствует об общей недостаточной готовности к бедствиям в глобальном масштабе. Многие отделения диализа с начала пандемии COVID-19 испытывали серьезные трудности из-за проблем с

установлением расписания смен и обеспечением безопасности пациентов. С течением времени переход к телемедицине улучшил возможности коммуникации [32], и особенное внимание уделялось медицинской грамотности и многоуровневой информации о том, как справляться с острыми проявлениями COVID, о необходимости дистанцирования и графиках иммунизации. Многие подразделения внедрили рационализированный подход, включающий организацию целенаправленного рабочего процесса для обеспечения потребностей при остром повреждении почек, исполнение требований к дистанцированию, а также решения проблем с поставками расходных материалов. В некоторых регионах COVID-позитивные пациенты были объединены и получали лечение в изолированных центрах. Многие системы здравоохранения тщательно оценивали реципиентов трансплантата на предмет риска инфицирования и использовали телемедицину для последующего наблюдения после трансплантации [31]. Из большинства сообщений ясно, что наиболее трудными для решения были транспортные проблемы. Хотя домашний диализ может рассматриваться как предпочтительное лечение для решения проблемы транспортировки в отделения диализа, в некоторых ситуациях такое решение ограничено неопределенностью с энергоснабжением и водоснабжением. Следует отметить, что после землетрясения Цзицзи на Тайване пациенты, находящиеся на автоматизированном перитонеальном диализе, были переведены на постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, поскольку возникла проблема с электроснабжением [33]. Международный опросник по вопросам готовности к пандемии COVID-19 и работе центров диализа по всему миру в этот период дал разрозненные и неоднородные ответы, хотя в большинстве центров, принявших участие в опросе, имелись заранее разработанные на случай бедствий планы [34].

#### **Заключение и рекомендации**

Независимо от масштаба явления обеспечение оптимальной нефрологической помощи требует определенного уровня подготовки к неожиданным событиям. Поскольку сбои в организации такой помощи становятся все более распространенными и, вероятно, участятся в ближайшие годы, надежные персонализированные планы, которые постоянно пересматриваются и тестируются, должны стать неотъемлемой частью хорошо функционирующей нефрологической службы.

Для общества в целом всеобъемлющая, адаптивная система ГОЗ-ЧС с интегрированным планом экстренной нефрологической помощи (и помощи при НИЗ в целом) может облегчить трудности, испытываемые во время бедствий, и помочь в восстановительный период. Системы здравоохранения

должны быть адаптивными, надежными и жизнестойкими, включающими основные элементы ГОЗ-ЧС для оптимального функционирования в чрезвычайных ситуациях/бедствиях и после них. В связи с последствиями пандемии COVID-19 мы должны продолжать выступать за включение заболеваний почек в планы обеспечения готовности, заблаговременно подчеркивая важность оказания обычной постоянной помощи пациентам с заболеваниями почек в непредвиденные моменты.

#### ПРИЛОЖЕНИЕ

В Объединенный организационный комитет Всемирного Дня Почек входят соавторы статьи Ли-Ли Сю, Дина Абделлатиф, Алессандро Бальдуччи, Агнес Херрис, Латка А. Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Ифеома Уласи и Робин Г. Лэнгхэм, а также Алиса Найдевин и Анна Градски.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. United Nations Office for Disaster Risk Reduction. Terminology: disaster. Accessed August 20, 2022. <https://www.undrr.org/terminology/disaster>
2. Institute for Economics & Peace. Ecological threat report 2021: understanding ecological threats, resilience and peace, Sydney. October 2021. Accessed August 20, 2022. <https://www.visionofhumanity.org/global-number-of-natural-disasters-increases-ten-times/>
3. Centre for Research on the Epidemiology of Disasters. 2021 disasters in numbers. Accessed August 20, 2022. <https://www.cred.be/publications>
4. The UN Refugee Agency. Global trends: forced displacement in 2021. Accessed August 20, 2022. <https://www.unhcr.org/globaltrends.html>
5. The United Nations Health Chronicle. Economic recovery after natural disasters. Accessed December 2, 2022. <https://www.un.org/en/chronicle/article/economic-recovery-after-natural-disasters#:~:text=The%20economic%20damage%20caused%20by,education%20infrastructure%20that%20disrupts%20schooling>
6. Iwai Y, Holdren S, Rosen LT, Hu NY. Narrative trajectories of disaster response: ethical preparedness from Katrina to COVID-19. *Med Humanit* 2022;48: e8
7. World Health Organization. Floods. Accessed August 19, 2022. <https://www.who.int/health-topics/floods>
8. World Health Organization. Tropical cyclones. Accessed August 19, 2022. <https://www.who.int/health-topics/tropical-cyclones>
9. World Health Organization. Earthquakes. Accessed August 19, 2022. <https://www.who.int/health-topics/earthquakes>
10. National Geographic Society. Ring of Fire. Accessed August 19, 2022. <https://education.nationalgeographic.org/resource/ring-of-fire>
11. Allaby M. Blizzards. Facts on File; 2008
12. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2022;400:1224–1280
13. Jena AB, Mann NC, Wedlund LN, Olenski A. Delays in emergency care and mortality during major U.S. marathons. *N Engl J Med* 2017;376:1441–1450
14. Kruk ME, Myers M, Varpilah ST, Dahn BT. What is a resilient health system? Lessons from Ebola. *Lancet* 2015;385:1910–1912
15. Nikoloski Z, Alqunaibet AM, Alfawaz RA et al. Covid-19 and non-communicable diseases: evidence from a systematic literature review. *BMC Public Health* 2021;21:1068
16. Ziemba R, Campbell KN, Yang T-H et al. Excess death estimates in patients with end-stage renal disease—United States, February–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:825–829
17. Clarke JA, Wiemken TL, Korenblat KM. Excess mortality among solid organ transplant recipients in the United States during the COVID-19 pandemic. *Transplantation* 2022;106:2399–2407
18. Dashtban A, Mizani MA, Denaxas S et al. A retrospective cohort study predicting and validating impact of the COVID-19 pandemic in individuals with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;102:652–660
19. Khan Y, O'Sullivan T, Brown A et al. Public health emergency preparedness: a framework to promote resilience. *BMC Public Health* 2018;18:1344
20. West DM. How to combat fake news and disinformation. Brookings. Accessed December 3, 2022. <https://www.brookings.edu/research/how-to-combat-fake-news-and-disinformation/>
21. Oyama Y, Abiru N, Kit A et al. Thoughts and attitudes toward disasters among Japanese patients with type 1 diabetes: a qualitative descriptive study. *Jpn J Nurs Sci* 2022;19: e12459
22. Kopp JB, Ball LK, Cohen A et al. Kidney patient care in disasters: lessons from the hurricanes and earthquake of 2005. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:814–824
23. Sever MS, Ereik E, Vanholder R et al. The Marmara earthquake: epidemiological analysis of the victims with nephrological problems. *Kidney Int* 2001;60:1114–1123
24. Vanholder R, van der Tol A, De Smet M et al. Earthquakes and crush syndrome casualties: lessons learned from the Kashmir disaster. *Kidney Int* 2007;71:17–23
25. Vanholder RC, Van Biesen WA, Sever MS. Hurricane Katrina and chronic dialysis patients: better tidings than originally feared? *Kidney Int* 2009;76: 687–689
26. Fadel FI, Sabry S, Mawla MAA et al. Covid-19 in Egyptian hemodialysis and kidney transplant children: retrospective analysis of single center experience. *Ital J Pediatr* 2022;48:149
27. Jain R, Dupas P. The effects of India's COVID-19 lockdown on critical non-COVID health care and outcomes: evidence from dialysis patients. *Soc Sci Med* 2022;296:114762
28. Vanholder R, Gallego D, Sever MS. Wars and kidney patients: a statement by the European Kidney Health Alliance related to the Russian-Ukrainian conflict. *J Nephrol* 2022;35:377–380
29. Stepanova N, Kolesnyk M, Mithani Z et al. Lifesaving care for patients with kidney failure during the war in Ukraine 2022. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17: 1079–1081
30. Pullen LC. Puerto Rico after Hurricane Maria. *Am J Transplant* 2018;18:283–284
31. Sever MS, Vanholder R, Oniscu G et al. Kidney transplantation during mass disasters—from COVID-19 to other catastrophes: a consensus statement by the DESCARTES Working Group and Ethics Committee of the ERA. *Nephrol Dial Transplant*. Published online September 6, 2022. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac251>
32. Sturgiss E, Desborough J, Hall Dykgraaf S et al. Digital health to support primary care provision during a global pandemic. *Aust Health Rev* 2022;46:269–272
33. Hwang SJ, Shu KH, Lain JD, Yang WC. Renal replacement therapy at the time of the Taiwan Chi-Chi earthquake. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(suppl 5):78–82
34. Tartaglia R, La Regina M, Tanzini M et al. International survey of COVID-19 management strategies. *Int J Qual Health Care* 2021;33:mzaa139

**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 01.03.2023;  
одобрена после рецензирования 01.04.2023;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 01.03.2023;  
approved after reviewing 01.04.2023;  
accepted for publication 10.04.2023.

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

## REVIEWS AND LECTURES

© О.В. Райкевич-Ляховская, А.В. Сукало, С.В. Байко, 2023  
УДК 616.61-089.843-053.2.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-21-28

# ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПЕРЕВОДА РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ИЗ ДЕТСКОЙ ВО ВЗРОСЛУЮ СЛУЖБУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ольга Викторовна Райкевич-Ляховская<sup>1</sup>, Александр Васильевич Сукало<sup>2</sup>,  
Сергей Валерьевич Байко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Учреждение здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница», г. Минск, Беларусь;

<sup>2,3</sup> 1-я кафедра детских болезней, Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

<sup>1</sup> olgaraikevich@tut.by, <https://orcid.org/0000-0002-3499-9516>

<sup>2</sup> kafedra.pediatric@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3453-1630>

<sup>3</sup> baiko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5860-856X>

### РЕФЕРАТ

Перевод реципиентов почечного трансплантата из детской во взрослую службу здравоохранения должен представлять спланированный процесс, поскольку сопряжен с различными рисками, вплоть до потери пересаженного органа и смерти пациента. Наиболее критичным возрастом развития неблагоприятных событий является период 17–24 года. Это обусловлено особенностями созревания головного мозга подростков, наличием тяжелого почечного заболевания и необходимостью постоянного приема лекарственных средств. В этом возрасте пациенты испытывают давление со стороны сверстников, озабочены своим внешним видом, развитием личности, стремлениями и мечтами о будущем, что может не осуществиться на фоне длительного хронического заболевания и привести к низкой самооценке, депрессии и гневу. Результатом этих психоэмоциональных переживаний может быть несоблюдение режима приема иммуносупрессивных препаратов с развитием отторжения и даже потери почечного трансплантата. Процесс перехода в идеале должен занимать несколько лет и начинаться рано, обычно в возрасте от 12 до 14 лет. Перевод должен осуществляться не только после наступления определенного возраста, но и на основании имеющихся навыков и готовности пациента. Пациент должен оставаться в педиатрической службе при развитии тяжелых осложнений (отторжение, инфекции) до их излечения и не менее 1 года после трансплантации, даже если на этот период приходится возраст перехода во взрослую службу. После оценки готовности к переходу должен быть составлен структурированный план, требующий объединения медицинских, образовательных, поведенческих и социальных стратегий как во время, так и после него. Создание переходных клиник или выделение должности координатора позволяют контролировать процесс перехода и минимизировать возможные риски и негативные последствия. Разработка и внедрение программ по переходу реципиентов почечного трансплантата во взрослую службу направлены на увеличение выживаемости почечного трансплантата и пациентов, улучшение качества их жизни.

**Ключевые слова:** реципиенты почечного трансплантата, перевод из детской во взрослую службу здравоохранения

**Для цитирования:** Райкевич-Ляховская О.В., Сукало А.В., Байко С.В. Проблемные вопросы оптимизации перевода реципиентов почечного трансплантата из детской во взрослую службу здравоохранения (обзор литературы). *Нефрология* 2023;27(2):21-28. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-21-28

# PROBLEMATIC ISSUES OF OPTIMIZING THE TRANSFER OF RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS FROM PEDIATRIC TO ADULT HEALTH CARE (LITERATURE REVIEW)

Olga V. Raikevich-Liachovskaya<sup>1</sup>, Alexander V. Sukalo<sup>2</sup>, Sergey V. Baiko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 2nd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

<sup>2,3</sup> 1st Department of pediatrics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>1</sup> olgaraikevich@tut.by, <https://orcid.org/0000-0002-3499-9516>

<sup>2</sup> kafedra.pediatric@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3453-1630>

<sup>3</sup> baiko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5860-856X>

## ABSTRACT

The transfer of kidney transplant recipients from pediatric to adult healthcare should be a planned process, as it involves various risks, including loss of the transplanted organ and death of the patient. The most critical age for the development of adverse events is the age of 17–24 years. This is because of the peculiarities of the maturation of the brain of adolescents, severe kidney disease and the need for constant medication. At this age, patients experience peer pressure, preoccupation with their appearance, personal development, pursuits and dreams for the future, which may not come true against the background of a long-term chronic illness and lead to low self-esteem, depression and anger. The result of these psycho-emotional experiences may be non-compliance with the regimen of immunosuppressive drugs with the development of rejection, and even loss of a kidney transplant. The transition process should ideally take several years and start early, usually between the ages of 12 and 14. The transfer should be carried out not only after the onset of a certain age, but also based on the existing skills and readiness of the patient. The patient must remain in the pediatric service if severe complications (rejection, infections) develop until they are treated and for at least 1 year after transplantation, even if this period is the age of transition to adult service. Following a transition readiness assessment, a structured plan should be drawn up requiring the integration of medical, educational, behavioral and social strategies both during and after the transition. Establishing transitional clinics or assigning a position of coordinator allows controlling the transition process and minimize possible risks and negative consequences. The development and implementation of programs for the transition of kidney transplant recipients to adult service are aimed at increasing the survival of the kidney transplant and patients, improving their quality of life.

**Keywords:** kidney transplant recipients, transition from pediatric to adult healthcare service

**For citation:** Raikovich-Liachovskaya O.V., [Sukalo A.V.], Baiko S.V. Problematic issues of optimizing the transfer of renal transplant recipients from pediatric to adult health care (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):21-28. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-21-28

«Transition» (переход) определяется как целенаправленный спланированный процесс перевода подростков из детской во взрослую медицинскую службу [1, 2]. Интерес к проблемам перехода подростков с хронической патологией из педиатрической в терапевтическую службу здравоохранения стал формироваться в 1980-е годы и значительно возрос в последнее десятилетие [2–4]. Считается, что первой статьей, содержащей коллективное мнение профессионального сообщества по данной теме, был консенсус Общества подростковой медицины, опубликованный в 1993 г. [2, 3]. В этом документе впервые было дано определение термина «transition» как целенаправленного планируемого процесса перехода подростков с хроническими заболеваниями из детской во взрослую службу здравоохранения [3]. Таким образом, состоялось разграничение понятий перехода, который является пациентоориентированным процессом, включает подготовку и может занимать несколько лет, и непосредственного перевода, который представляет собой ограниченную во времени серию отдельных событий, связанных со смежной медицинской организации [3].

Когда подростки с хронической болезнью почек (ХБП) достигают совершеннолетия, они переводятся под наблюдение взрослых нефрологов [1]. Число молодых пациентов постепенно увеличивается благодаря улучшению лечения почечных заболеваний [5–7]. Взрослая нефрологическая служба постепенно расширяется из-за увеличения количества молодых взрослых, переведенных из детской службы или оказавшихся там напрямую [1]. Оставаясь глобальной проблемой, ХБП приводит к сокращению продолжительности жизни и значительным экономическим затратам в результате прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности

(тПН), потребности в диализной терапии и трансплантации [3, 8–10]. Пересадка почки улучшает показатели выживаемости среди пациентов с тПН [11–14]. По мнению ряда экспертов, эффективная организация перехода подростков с ХБП из детских во взрослые центры может улучшить исходы болезни за счет замедления ее прогрессирования, а также стабилизации состояния пациентов с пересаженным донорским органом [3, 15, 16]. Переход от педиатрической помощи к уходу за взрослыми – сложный процесс для подростков с хроническими заболеваниями, особенно после трансплантации [17–19]. Несколько десятилетий назад это было редкой проблемой, так как только некоторые из детей с тПН доживали до совершеннолетнего возраста [20].

В подростковом возрасте молодые люди уже начинают осознавать хроническую природу и возможные последствия своего заболевания. Кроме того, болезнь и связанные с ней обременительные ограничения могут легко привести к разочарованию и неуверенности в себе [21]. В дополнение к сложностям подросткового периода, когда происходят значительные физические и психологические изменения, тяжелое хроническое заболевание почек еще больше отягощает их состояние [22, 23]. Подростки испытывают давление со стороны сверстников, озабочены внешним видом, развитием личности, стремлениями и мечтами о будущем. Если добавить к этому серьезное заболевание, результатом могут быть низкая самооценка, депрессия и гнев, вытесняемые болезнью и лечением. Подростковый возраст, особое мышление и отрицание – все это может способствовать плохой приверженности к лечению [24].

Особенности поведения подростков являются прямым результатом несбалансированного развития мозга, участвующего в аффективной мотивационной

регуляции, с одной стороны, и механизмах когнитивного контроля – с другой стороны [24]. Физиологическая последовательность изменений способствует развитию саморегуляции [24]. Префронтальные изменения начинают происходить с возраста 9–10 лет [24]. Базовые когнитивные процессы, такие как рабочая память и беглость речи, развиваются в раннем подростковом возрасте, а созревание механизмов когнитивного контроля высшего порядка, таких как ориентация на будущее и планирование, происходит от 16 до 20 лет [20, 24, 25]. Принимая это во внимание, можно сделать вывод о том, что рискованное поведение и несоблюдение правил являются следствием нормального подросткового развития. Структурная томография мозга показывает, что значительные изменения в процессе созревания продолжаются до 20-летнего возраста. Области, созревающие последними, связаны с исполнительными функциями мозга, такими как предвидение, планирование, оценка последствий рискованного поведения, принятие обдуманных решений [24–27]. У пациентов, страдающих ХБП, способность к сложным абстрактным рассуждениям происходит в более позднем возрасте, а некоторые и вовсе не достигают этой высшей когнитивной функции [28–30]. Кроме того, подростки с почечной недостаточностью являются особо уязвимой группой, так как детская уремическая интоксикация может нарушать не только физическое, но и умственное развитие ребенка [25, 31].

В дополнение к проблемам, с которыми сталкивается любой подросток, дети с ХБП зависимы от лекарств и аппаратов. Пропущенное лечение может привести к необратимым последствиям и даже смерти [31]. Для реципиентов почечного трансплантата пики дисфункции пересаженного органа приходятся на возраст 17–24 года вне зависимости от того, когда была проведена трансплантация [32]. Среди всех 18–24-летних пациентов смертность более чем в 2 раза выше, а пик употребления психоактивных веществ в 3 раза выше, чем у подростков 12–17 лет [28, 33, 34].

По данным United Network for Organ Sharing, средний период полужизни трансплантата для подростков составляет 7 лет в сравнении с 11 годами для взрослых и детьми младшего возраста [20, 35]. Уровень несоблюдения приема иммуносупрессивных препаратов составлял от 5 до 70%, причем самый высокий процент – среди подростков [20, 36]. По данным другого исследования, 43% подростков по сравнению с 22% детей младшего возраста не соблюдали назначения [37]. Несоблюдение медицинских предписаний приводит к острому отторжению и потере трансплантата [20, 38–40]. По сообщению A.R. Watsan, из 20 молодых реципиентов треть потеряла трансплантаты неожиданно в течение 3 лет

после перевода во взрослые отделения в Великобритании [38, 41].

Острое отторжение оказывает большое влияние на общую выживаемость трансплантата. В дополнение к угрозе потери пересаженного органа эпизоды острого отторжения заметно увеличивают риск развития хронического отторжения, тем самым увеличивая его риск потери в будущем. При исследовании 7123 детей было обнаружено, что позднее первичное отторжение (более 365 дней после трансплантации) увеличивало риск хронического отторжения в 3,6 раза, в то время как повторное острое отторжение приводило к дальнейшему увеличению риска до 4,2 раза [42]. Учитывая эту связь, профилактика эпизодов острого отторжения чрезвычайно важна для долговременного выживания трансплантата.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что подростковый период – это период высокого риска, и вмешательство в процесс лечения необходимо как во время него, так и после. Неспособность надлежащим образом подготовить подростков к переводу под опеку взрослых может привести к снижению посещаемости взрослого центра и увеличению несоблюдения режима лечения среди пациентов младше 25 лет [43, 44] и, как следствие, повышению риска потери трансплантата [1, 17, 37, 38, 45, 46]. Также значительная роль в процессе перехода отводится семье, так как она играет важную роль в жизни ребенка [47]. По данным различных авторов, от 20 до 80% подростков обеспокоены будущим переводом [18, 48–50]. Пациенты и их родители, как правило, хорошо знакомы с персоналом и лечебным процессом детского учреждения, что проявляется в чувстве безопасности и доверии [50]. В 9 исследованиях участники опроса выразили чувство глубокой привязанности к детскому центру и специалистам, которые видели их процесс взросления [1]. Им комфортно беседовать с врачами, и они удовлетворены помощью, которую им оказывают [51]. Подросткам тяжело начать доверять новым специалистам взрослого центра. Так, по словам одного пациента, процесс адаптации ко взрослой службе занял у него 15 мес [1]. Сложным моментом является также то, что подростки чувствуют, что время перехода было решением врача, а не их совместным, и зависело не от физической и психологической готовности, а только от наступления совершеннолетнего возраста [18, 52].

В лечебных учреждениях существуют определенные административные порядки, согласно которым подростки должны быть переведены во взрослую службу после наступления совершеннолетия [53]. В отчете J. Prufe и соавт. все специалисты были обязаны перевести пациентов во взрослую клинику с наступлением 18-летнего возраста [1, 53]. Однако существует общий консенсус, согласно которому

перевод должен осуществляться не только после наступления определенного возраста, но и на основании имеющихся навыков и готовности пациента [1, 53]. Лишь немногие подростки обсуждают переход со своими лечащими врачами [54, 55] и многие не удовлетворены результатом [56, 57]. Лишь немногие из них чувствуют себя подготовленными на момент перевода: 20% (2/10) [18], 50% (14/28) [50], 51% (29/57) [49], 82% (9/11) [48] соответственно. Одними из самых полезных методов в процессе перевода, по мнению пациентов, были посещение взрослого центра и встреча с новым персоналом до перевода [18, 48].

Основным отличием между детской и взрослой службой является оказание медицинской помощи детям и их семьям более разнообразной многопрофильной командой специалистов [5–7, 37, 38, 41]. Традиционно детская служба заботится о меньшем количестве пациентов и есть больше времени для взаимодействия и оказания поддержки пациентам и их семьям [31]. В то время как наиболее частой причиной тПН у подростков являются гломерулярные заболевания, у детей младшего возраста ХБП чаще развивается в результате врожденных аномалий и пороков развития, часто требующих сложных реконструктивных операций, а также наследственных заболеваний [58, 59], с которыми взрослые нефрологи могут быть менее знакомы [5]. Последствия заболеваний детского возраста сохраняются на протяжении всей жизни пациента и требуют постоянного междисциплинарного ухода с участием нефрологов, урологов, гинекологов, неврологов, кардиологов и других специалистов, знакомых с этими начальными состояниями у детей. Неуверенность в непрерывности комплексной многопрофильной помощи является серьезной проблемой [31]. Взрослая служба предполагает, что пациент может быстро запомнить инструкции, задать необходимые вопросы и напрямую обсудить план лечения. Подростки могут не соответствовать этому взрослому прототипу в силу своей незрелости, а также привычки во всем полагаться на родителей или опекунов, и не желая нести полную ответственность за себя и свое здоровье.

Очень важно правильно организовать процесс перехода, так как это играет ключевую роль в дальнейшем наблюдении подростков взрослыми специалистами [1, 60]. Решение о переводе молодых людей во взрослую нефрологическую службу должно быть совместным с участием самого пациента, его семьи, детских и взрослых врачей, так как безопасность здоровья, доступность медицинских услуг и непрерывность лечения имеют первостепенное значение. Во время перевода пациенты должны быть стабильны с медицинской точки зрения и не иметь эпизодов острого отторжения и новых сопутствующих забо-

леваний [28, 61, 62]. По общему мнению, наблюдение в детском центре должно продолжаться не менее 1 года после трансплантации, даже если в течение этого периода ребенку исполнилось 18 лет [28].

Процесс перехода в идеале должен занимать несколько лет. Широко распространено мнение о том, что подготовку к переводу необходимо начинать рано, обычно в возрасте от 12 до 14 лет [28, 63–66]. Некоторые рекомендуют начинать подготовку сразу после постановки диагноза, чтобы способствовать постепенному развитию автономности ребенка [61, 67, 68]. Однако это время должно быть индивидуализировано в соответствии с нейрокогнитивным статусом и развитием подростка, а также социально-демографическими характеристиками семьи [28]. Необходимо обеспечивать подростков доступной информацией [3, 64, 65, 69], в том числе, онлайн, проводить обучение с целью формирования самостоятельности, ответственности и приверженности к выполнению медицинских рекомендаций [3, 18, 52, 63, 65, 70, 71]. В рамках обучения могут использоваться групповые обсуждения, ролевые игры, тематические исследования [43]. Встречи с молодыми людьми, которые уже перешли под опеку взрослых врачей, могут способствовать лучшему обучению со стороны сверстников [3, 43, 65].

Очень важная роль в процессе подготовки должна отводиться работе с родителями. Для того, чтобы подростки смогли взять ответственность за себя и свое здоровье, родители должны меньше контролировать своих детей и научиться их отпускать. Могут проводиться групповые занятия с обсуждением психосоциальных проблем, связанных с взрослением детей. Целью этой работы является постепенная передача ответственности за ведение болезни самому молодому человеку [3, 21]. Особенно полезным является проведение врачебных приемов подростков без родителей [3, 52, 64, 69], когда они самостоятельно добираются до клиники, сдают анализы, сообщают о состоянии своего здоровья и задают интересующие их вопросы.

Прежде чем осуществлять перевод подростков, необходимо оценить их готовность наблюдаться во взрослой службе. Для этого могут использоваться стандартизованные опросники [3, 65, 72]. Вот некоторый перечень вопросов [5]:

- Я понимаю свое состояние и могу описать его другим;
- Я знаю о своих лекарствах и их предназначении;
- Я могу самостоятельно принимать решения по поводу моего здоровья;
- Я знаю как устроена взрослая клиника и кто будет наблюдать меня там;
- Я знаю как записываться на прием к врачу;
- Я знаю как добраться до клиники;

- Я знаю куда звонить в экстренных случаях;
- Я могу самостоятельно разговаривать с лечащим врачом о моем здоровье;
- Я знаю рекомендации касательно диеты и физических упражнений;
- Я имею представление о своем сексуальном здоровье;
- Я понимаю вред алкоголя, курения, наркотиков.

После оценки готовности к переходу с целью минимизации возможных рисков и негативных последствий должен быть составлен структурированный план [21], как описано в международных рекомендациях [45, 73], требующий объединения медицинских, образовательных, поведенческих и социальных стратегий как во время, так и после перехода [74]. По данным M. Weitz и соавт., отмечено улучшение функции почки и меньшее количество отторжений после введения плана, который учитывал индивидуальную ситуацию молодых людей после трансплантации [71]. P.N. Harden и соавт. обследовали небольшую группу подростков после трансплантации почки (n=21) и обнаружили меньшую потерю пересаженных органов у тех, кто принимал участие в программе структурированного перехода, в сравнении с группой вне этой программы (0 против 6) [15]. Для успешного перехода молодые люди должны иметь навыки управления собой и своим здоровьем и быть вовлечены в план наблюдения и лечения [1, 41].

В зарубежной практике рекомендуются переходные клиники [68, 75]: стационарные и амбулаторные отделения или кабинеты для обслуживания подростков и молодых взрослых в период перехода [18, 63]. В их штат входят взрослый специализированный врач, медсестра, социальный работник, сопровождающий подростка из детского центра во взрослый, чередующиеся посещения детского и взрослого участков, и в конечном итоге полностью взрослые посещения [28, 75]. Такая клиника создает возможности для дополнительного взаимодействия и обеспечивает дополнительную поддержку реципиентам почечного трансплантата в сложный возрастной период, уже не педиатрический, но и не полностью интегрированный во взрослую систему здравоохранения [75]. В идеале в ней должна быть оптимистичная молодежная атмосфера с материалами для чтения, наглядными пособиями, развлекательными материалами, ориентированными на данный возраст (например, компьютеры, доступ в Интернет). Делая посещения и время ожидания более приятным, совместная клиника может улучшить приверженность к лечению [75]. Иногда молодых реципиентов трансплантата смущает ожидание в очереди, где многие пациенты намного старше, а иногда не в очень хорошем физическом состоянии [75].

Если создание переходной клиники невозможно, другой вариант может включать выбор сотрудника (медицинская сестра, социальный работник и др.) для исполнения обязанностей координатора по переходу [3, 18, 64, 65, 72], который работает совместно с другими специализированными службами. Подростку, проживающему далеко от центра трансплантации, будет полезно назначенное на месте основное контактное лицо. Если назначить координатора также не представляется возможным, необходимо организовать первичную встречу с нефрологом, а также знакомство с терапевтическим стационаром до начала наблюдения во взрослой службе [3, 63, 71, 76].

Педиатрическая команда специалистов должна быть знакома с особенностями наблюдения в нефрологических центрах для взрослых, куда направляются пациенты после трансплантации почки, и должным образом подготовить подростков к изменениям, которые их ожидают. Крайне важно наладить взаимодействие между учреждениями детской и взрослой службы [3, 64, 69, 70, 72], в том числе, обмен медицинской документацией и совместные консультации [18, 52, 65, 76]. Полезна организация совместных образовательных мероприятий для медицинских работников педиатрических и терапевтических стационаров, междисциплинарных конференций, разработка обучающих онлайн-ресурсов [3, 76].

Стратегии, способные улучшить приверженность к лечению среди подростков и молодых взрослых [28, 40, 74]:

1. Доверительные и открытые отношения, которые поощряют диалог между молодежью и специалистом по трансплантации;
2. Поэтапное обучение относительно схемы лечения, названий, доз, побочных эффектов лекарственных препаратов;
3. Структурированная клиническая и социальная поддержка: более частые посещения клиники, возможность общения с медперсоналом через мессенджеры, электронную почту и телефон;
4. Поведенческие стратегии, такие как адаптация графика приема лекарств к индивидуальному образу жизни пациента, назначение лекарств с более длительным периодом полураспада, будильники наручных часов или мобильных телефонов, связь приема лекарств с ежедневными рутинными делами, такими как прием пищи, чистка зубов и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация перевода реципиентов почечного трансплантата из детской во взрослую службу здравоохранения должна представлять спланированный и персонализированный процесс, поскольку он со-

пряжен с различными рисками, вплоть до потери пересаженного органа и смерти пациента. В Европе существуют множество разнородных моделей организации переходного периода [15, 21, 50, 53, 71]. В постсоветских странах, включая Россию и Беларусь, эти процессы не регламентированы. В качестве примера организации переходного процесса может быть использована модель, предложенная R. Raina и соавт., которая состоит из 3 этапов [77, 78]:

1. Предпереходный период (14–18 лет): посвящен образованию семьи;

2. Стадия активного перехода (18–21 год): педиатрическая команда инициирует переходный процесс, оценивая потребности и готовность пациента и семьи. Группа специалистов оценивает прогресс пациента с точки зрения четырех направлений (1. Осознание подростком того, что он болен; причины заболевания, приведшего к трансплантации; возможностей системы здравоохранения по организации помощи для него; 2. Осознание собственных эмоциональных потребностей; 3. Уверенность в себе – самостоятельное планирование лечения и участия в нем; 4. Выбор здорового образа жизни, соблюдение режима приема лекарств и графика посещений специалистов на протяжении всей жизни, приобретение психосоциальных навыков) и действует как мост между детской и взрослой службами. В течение этого периода обследование проводится каждые 6 мес до тех пор, пока пациент станет считаться самостоятельным;

3. Постпереходный период (21–26 лет): команда взрослых специалистов становится основной. Через полгода после перехода проводится встреча между педиатрической и взрослой командами для обсуждения адаптации пациента во взрослой службе и планирования его дальнейшего наблюдения и лечения, и это повторяется до тех пор, пока пациенту не исполнится 26 лет.

Разработка и внедрение программы по переходу реципиентов почечного трансплантата из детской во взрослую службу в каждой отдельной стране, несомненно, позволит решить вопросы увеличения выживаемости почечного трансплантата и пациентов, улучшения качества их жизни.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Crawford K, Wilson C, Low JK, Manias E, Williams A. Transitioning adolescents to adult nephrology care: a systematic review of the experiences of adolescents, parents, and health professionals. *Pediatr Nephrol* 2020;35(4):555–567. doi: 10.1007/s00467-019-04223-9
2. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, Slap GB. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993;14(7):570–576. doi: 10.1016/1054-139x(93)90143-d
3. Кулакова ЕН, Настаушева ТЛ, Кондратьева ИВ, Звягина ТГ, Колтакова МП. Переход подростков с хронической болезнью почек во взрослую службу здравоохранения: систематическое

обзорное исследование литературы. *Вопросы современной педиатрии* 2021;20(1):38–50

Kulakova EN, Nastausheva TL, Kondratjeva IV, Zvyagina TG, Koltakova MP. Transition of Adolescents with Chronic Kidney Disease to Adult Health Service: Scoping Review. *Current Pediatrics* 2021;20(1):38–50. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2235>

4. Acuña Mora M, Saarjäävi M, Moons P, Sparud-Lundin C, Bratt EL, Goossens E. The Scope of Research on Transfer and Transition in Young Persons With Chronic Conditions. *J Adolesc Health* 2019;65(5):581–589. doi: 10.1016/j.jadohealth.2019.07.014

5. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy MF, International Society of Nephrology; International Pediatric Nephrology Association. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 2011;80(7):704–707. doi: 10.1038/ki.2011.209

6. Lewis MA, Shaw J, Sinha M, Adalat S, Hussain F, Inward C. UK Renal Registry 11th Annual Report (December 2008): Chapter 13 Demography of the UK paediatric Renal Replacement Therapy population. *Nephron Clin Pract* 2009;111(suppl 1):c257–c267. doi: 10.1159/000210002

7. Ferris ME, Gipson DS, Kimmel PL, Eggers PW. Trends in treatment and outcomes of survival of adolescents initiating end-stage renal disease care in the United States of America. *Pediatr Nephrol* 2006;21(7):1020–1026. doi: 10.1007/s00467-006-0059-9

8. Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF, Andreoli S, Fung WW, Hradsky A, Kumaraswami L, Liakopoulos V, Rakhimova Z, Saadi G, Strani L, Ulasi I, Kalantar-Zadeh K. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Clin Nephrol* 2020;93(3):111–122. doi: 10.5414/CNWKDEditorial

9. 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

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.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-9-19

10. Байко СВ. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика. *Нефрология и диализ* 2020; 22(1):53–70

Baiko SV. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics. *Nephrology and Dialysis* 2020; 22(1):53–70. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2020-1-53-70

11. Koshy SM, Hebert D, Lam K, Stukel TA, Guttman A. Renal allograft loss during transition to adult healthcare services among pediatric renal transplant patients. *Transplantation* 2009;87(11):1733–1736. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a63ed9

12. McDonald SP, Craig JC. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004;350(26):2654–2662. doi: 10.1056/NEJMoa031643

13. Offner G, Latta K, Hoyer PF, Baum HJ, Ehrich JH, Pichlmayr R, Brodehl J. Kidney transplanted children come of age. *Kidney Int* 1999;55(4):1509–1517. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00356.x

14. Sundaram SS, Landgraf JM, Neighbors K, Cohn RA, Alonso EM. Adolescent health-related quality of life following liver and kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(4):982–989. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01722.x

15. Harden PN, Walsh G, Bandler N, Bradley S, Lonsdale D, Taylor J, Marks SD. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718. doi: 10.1136/bmj.e3718

16. McQuillan RF, Toulany A, Kaufman M, Schiff JR. Benefits of a transfer clinic in adolescent and young adult kidney transplant patients. *Can J Kidney Health Dis* 2015;2:45. doi: 10.1186/s40697-015-0081-6

17. Kiberd JA, Acott P, Kiberd BA. Kidney transplant survival in pediatric and young adults. *BMC Nephrol* 2011;12:54. doi: 10.1186/1471-2369-12-54

18. Chaturvedi S, Jones CL, Walker RG, Sawyer SM. The transition of kidney transplant recipients: a work in progress. *Pediatr*

- Nephrol* 2009;24(5):1055–1060. doi: 10.1007/s00467-009-1124-y
19. Freed GL, Hudson EJ. Transitioning children with chronic diseases to adult care: current knowledge, practices, and directions. *J Pediatr* 2006;148(6):824–827. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.02.010
  20. van den Heuvel ME, van der Lee JH, Cornelissen EA, Beldman FJ, Hoitsma A, Geskus RB, Bouts AH, Groothoff JW. Transition to the adult nephrologist does not induce acute renal transplant rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(5):1662–1667. doi: 10.1093/ndt/gfp684
  21. Pape L, Ernst G. Health care transition from pediatric to adult care: an evidence-based guideline. *Eur J Pediatr* 2022;181(5):1951–1958. doi: 10.1007/s00431-022-04385-z
  22. Ritchie AG, Clayton PA, Mackie FE, Kennedy SE. Nationwide survey of adolescents and young adults with end-stage kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(6):539–544. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01610.x
  23. Lewis H, Marks SD. Differences between paediatric and adult presentation of ESKD in attainment of adult social goals. *Pediatr Nephrol* 2014;29(12):2379–2385. doi: 10.1007/s00467-014-2864-x
  24. Steinberg L. A Social Neuroscience Perspective on Adolescent Risk-Taking. *Dev Rev* 2008;28(1):78–106. doi: 10.1016/j.dr.2007.08.002
  25. Brouhard BH, Donaldson LA, Lawry KW, McGowan KR, Drotar D, Davis I, Rose S, Cohn RA, Tejani A. Cognitive functioning in children on dialysis and post-transplantation. *Pediatr Transplant* 2000;4(4):261–267. doi: 10.1034/j.1399-3046.2000.00121.x
  26. Hazen E, Schlozman S, Beresin E. Adolescent psychological development: a review. *Pediatr Rev* 2008;29(5):161–167; quiz 168. doi: 10.1542/pir.29-5-161
  27. Giedd JN. The teen brain: insights from neuroimaging. *J Adolesc Health* 2008;42(4):335–343. doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.01.007
  28. Bell LE, Bartosh SM, Davis CL, Dobbels F, Al-Uzri A, Lotstein D, Reiss J, Dharnidharka VR. Adolescent Transition to Adult Care in Solid Organ Transplantation: a consensus conference report. *Am J Transplant* 2008;8(11):2230–2242. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02415.x
  29. Stam H, Hartman EE, Deurloo JA, Groothoff J, Grootenhuys MA. Young adult patients with a history of pediatric disease: impact on course of life and transition into adulthood. *J Adolesc Health* 2006;39(1):4–13. doi: 10.1016/j.jadohealth.2005.03.011
  30. Gutgesell ME, Payne N. Issues of adolescent psychological development in the 21st century. *Pediatr Rev* 2004;25(3):79–85. doi: 10.1542/pir.25-3-79
  31. Bell L. Adolescents with renal disease in an adult world: meeting the challenge of transition of care. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):988–991. doi: 10.1093/ndt/gfl770
  32. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Samuel SM, Hanley JA. Association between age and graft failure rates in young kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011;92(11):1237–1243. doi: 10.1097/TP.0b013e31823411d7
  33. Park MJ, Paul Mulye T, Adams SH, Brindis CD, Irwin CE Jr. The health status of young adults in the United States. *J Adolesc Health* 2006;39(3):305–317. doi: 10.1016/j.jadohealth.2006.04.017
  34. Keith DS, Cantarovich M, Paraskevas S, Tchervenkov J. Recipient age and risk of chronic allograft nephropathy in primary deceased donor kidney transplant. *Transpl Int* 2006;19(8):649–656. doi: 10.1111/j.1432-2277.2006.00333.x
  35. Cecka JM, Gjertson DW, Terasaki PI. Pediatric renal transplantation: a review of the UNOS data. United Network for Organ Sharing. *Pediatr Transplant* 1997;1(1):55–64
  36. Wolff G, Strecker K, Vester U, Latta K, Ehrich JH. Non-compliance following renal transplantation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1998;12(9):703–708. doi: 10.1007/s004670050531
  37. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant* 2010;14(5):603–613. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01299.x
  38. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 2000;14(6):469–472. doi: 10.1007/s004670050794
  39. Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M. Non-immunological risk factors in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1993;7(1):89–95. doi: 10.1007/BF00861586
  40. Riantavorn P, Ettenger RB, Malekzadeh M, Marik JL, Struber M. Noncompliance with immunosuppressive medications in pediatric and adolescent patients receiving solid-organ transplants. *Transplantation* 2004;77(5):778–782. doi: 10.1097/01.tp.0000110410.11524.7b
  41. Watson AR. Problems and pitfalls of transition from paediatric to adult renal care. *Pediatr Nephrol* 2005;20(2):113–117. doi: 10.1007/s00467-004-1763-y
  42. Tejani A, Ho PL, Emmett L, Stablein DM; North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Reduction in acute rejections decreases chronic rejection graft failure in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Am J Transplant* 2002;2(2):142–147. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.020205.x
  43. Menrath I, Ernst G, Szczepanski R, Lange K, Bomba F, Staab D, Muehlan H, Thyen U. Effectiveness of a generic transition-oriented patient education program in a multicenter, prospective and controlled study. *Journal of Transition Medicine* 2019;1(1):20180001. https://doi.org/10.1515/jtm-2018-0001
  44. Bloom SR, Kuhlthau K, Van Cleave J, Knapp AA, Newacheck P, Perrin JM. Health care transition for youth with special health care needs. *J Adolesc Health* 2012;51(3):213–219. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.01.007
  45. Akchurin OM, Melamed ML, Hashim BL, Kaskel FJ, Del Rio M. Medication adherence in the transition of adolescent kidney transplant recipients to the adult care. *Pediatr Transplant* 2014;18(5):538–548. doi: 10.1111/petr.12289
  46. Foster BJ. Heightened graft failure risk during emerging adulthood and transition to adult care. *Pediatr Nephrol* 2015;30(4):567–576. doi: 10.1007/s00467-014-2859-7
  47. Blum RW. Transition to adult health care: setting the stage. *J Adolesc Health* 1995;17(1):3–5. doi: 10.1016/1054-139X(95)00073-2
  48. Belair C, Gilleland J, Amaral S. Assessing the satisfaction of teens with kidney transplants who have attended an adolescent transition clinic. *Int J Child Adolesc Health* 2011;4(3):257–263
  49. Nottage C, Tibbles R, Cox S. MyKidneyCare app: using smartphone technology to engage young adults in their kidney care. *J Renal Nurs* 2014;6(2):82–85. https://doi.org/10.12968/jorn.2014.6.2.82
  50. Pape L, Lämmermühle J, Oldhafer M, Blume C, Weiss R, Ahlenstiel T. Different models of transition to adult care after pediatric kidney transplantation: a comparative study. *Pediatr Transplant* 2013;17(6):518–524. doi: 10.1111/petr.12102
  51. Perry EE, Zheng K, Ferris ME, Torres L, Bickford K, Segal JH. Invited manuscript poster on renal-related education American Society of Nephrology, Nov. 16–21, 2010. Adolescents with chronic kidney disease and their need for online peer mentoring: a qualitative investigation of social support and healthcare transition. *Ren Fail* 2011;33(7):663–668. doi: 10.3109/0886022X.2011.589949
  52. Remorino R, Taylor J. Smoothing things over: the transition from pediatric to adult care for kidney transplant recipients. *Prog Transplant* 2006;16(4):303–308
  53. Prüfe J, Dierks ML, Bethe D, Oldhafer M, Muther S, Thumfart J, Feldkötter M, Büscher A, Sauerstein K, Hansen M, Pohl M, Drube J, Thiel F, Rieger S, John U, Taylan C, Dittich K, Hollenbach S, Klaus G, Fehrenbach H, Kranz B, Montoya C, Lange-Sperandio B, Ruckebrod B, Billing H, Staude H, Brunkhorst R, Rusai K, Pape L, Kreuzer M. Transition structures and timing of transfer from paediatric to adult-based care after kidney transplantation in Germany: a qualitative study. *BMJ Open* 2017;7(6):e015593. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015593
  54. Lotstein DS, McPherson M, Strickland B, Newacheck PW. Transition planning for youth with special health care needs: results from the National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Pediatrics* 2005;115(6):1562–1568. doi: 10.1542/peds.2004-1262
  55. Becker J, Ravens E, Pape L, Ernst G. Somatic outcomes of young people with chronic diseases participating in transition programs: a systematic review. *Journal of Transition Medicine* 2020;2(1):20200003. doi.org/10.1515/jtm-2020-0003
  56. Fegran L, Hall EO, Uhrenfeldt L, Aagaard H, Ludvigsen MS. Adolescents' and young adults' transition experiences when transferring from paediatric to adult care: a qualitative metasynthesis. *Int J Nurs Stud* 2014;51(1):123–135. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2013.02.001

57. Betz CL, Lobo ML, Nehring WM, Bui K. Voices not heard: a systematic review of adolescents' and emerging adults' perspectives of health care transition. *Nurs Outlook* 2013;61(5):311–336. doi: 10.1016/j.outlook.2013.01.008

58. Ferris ME, Mahan JD. Pediatric chronic kidney disease and the process of health care transition. *Semin Nephrol* 2009;29(4):435–444. doi: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.018

59. Байко СВ, Сукало АВ. Состояние и перспективы заместительной почечной терапии у детей в Республике Беларусь. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(2):34–41

Baiko SV, Sukalo AV. Condition and perspective of renal replacement therapy (RRT) in children in the Republic of Belarus. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2018;63(2):34–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-34-41>

60. Micklos L. Transition and interprofessional collaboration in moving from pediatric to adult renal care. *Nephrol Nurs J* 2014;41(3):311–316

61. Knauth A, Verstappen A, Reiss J, Webb GD. Transition and transfer from pediatric to adult care of the young adult with complex congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2006;24(4):619–629. doi: 10.1016/j.ccl.2006.08.010

62. Rosen DS. Transition of young people with respiratory diseases to adult health care. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(2):124–131. doi: 10.1016/j.prrv.2004.01.008

63. Kosola S, Ylinen E, Finne P, Rönholm K, Ortiz F. Implementation of a transition model to adult care may not be enough to improve results: National study of kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2019;33(1):e13449. doi: 10.1111/ctr.13449

64. Paone MC, Wigle M, Saewyc E. The ON TRAC model for transitional care of adolescents. *Prog Transplant* 2006;16(4):291–302

65. Rieger S, Bethe D, Bagorda A, Treiber D, Beimler J, Sommerer C, Höcker B, Fichtner A, Vinke T, Zeiler M, Hoffmann G, Tönshoff B. A need-adapted transition program after pediatric kidney transplantation. *Journal of Transition Medicine* 2019;1(1):20180004. <https://doi.org/10.1515/jtm-2018-0004>

66. Nagra A, McGinnity PM, Davis N, Salmon AP. Implementing transition: Ready Steady Go. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100(6):313–320. doi: 10.1136/archdischild-2014-307423

67. Kieckhefer GM, Trahms CM. Supporting development of children with chronic conditions: from compliance toward shared management. *Pediatr Nurs* 2000;26(4):354–363

68. White PH. Transition: a future promise for children and adolescents with special health care needs and disabilities. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(3):687–703. doi: 10.1016/s0889-857x(02)00020-0

69. Nieboer AP, Cramm JM, Sonneveld HM, Roebroek ME, van Staa A, Strating MM. Reducing bottlenecks: professionals' and adolescents' experiences with transitional care delivery. *BMC Health Serv Res* 2014;14:47. doi: 10.1186/1472-6963-14-47

70. Nishi L, Langman C, Ghossein C. A Nephrology Pediatric to Adult Transition Clinic: A Pilot Program. *Kidney Med* 2019;1(6):405–406. doi: 10.1016/j.xkme.2019.07.012

71. Weitz M, Heeringa S, Neuhaus TJ, Fehr T, Laube GF. Standardized multilevel transition program: Does it affect renal transplant outcome? *Pediatr Transplant* 2015;19(7):691–697. doi: 10.1111/petr.12570

72. Hill T, Haut C. Adolescents with Chronic Kidney Disease: A Model for Transition to Adult Care. *Nephrol Nurs J* 2019;46(5):533–541

73. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transitions Clinical Report Authoring Group, Cooley WC, Sagerman PJ. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2011;128(1):182–200. doi: 10.1542/peds.2011-0969

74. Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005;9(3):381–390. doi: 10.1111/j.1399-3046.2005.00356.x

75. McDonagh JE. Growing up and moving on: transition from pediatric to adult care. *Pediatr Transplant* 2005;9(3):364–372. doi: 10.1111/j.1399-3046.2004.00287.x

76. Degnan A, Henderson, Nau A. Transition from Pediatric to

adult renal care: education, preparation, and collaboration for successful patient outcomes. *J Nephrol Soc Work* 2008;36(1):48–52

77. Raina R, Wang J, Krishnappa V, Ferris M. Pediatric Renal Transplantation: Focus on Current Transition Care and Proposal of the "RISE to Transition" Protocol. *Ann Transplant* 2018;23:45–60. doi: 10.12659/aot.906279

78. Scarponi D, Cammaroto V, Pasini A, La Scola C, Mencarelli F, Bertulli C, Busutti M, La Manna G, Pession A. Multidisciplinarity in Transition Pathways for Patients With Kidney Disease: The Current State of Play. *Front Pediatr* 2021;9:689758. doi: 10.3389/fped.2021.689758.

#### Сведения об авторах:

Райкевич-Ляховская Ольга Викторовна

220020, Беларусь, г. Минск, ул. Нарочанская, д. 17. Учреждение здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница», врач-педиатр кабинета заместительной почечной терапии. Тел.: +375 (17)3112979, e-mail: olgaraikevich@tut.by, ORCID: 0000-0002-3499-9516

Проф. Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук, академик НАН Беларуси

220016, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, заведующий кафедрой. Тел.: +375(17)2503761, e-mail: kafedra.pediatric@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3453-1630

Проф. Байко Сергей Валерьевич, д-р мед. наук

220016, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, доцент. Тел.: +375(17)2503761, e-mail: baiko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5860-856X

#### About the authors:

Olga V. Raikevich-Liachovskaya

220020, Belarus, Minsk, Narochanskaya St., 17. 2nd City Children's Clinical Hospital, Intensive Care Unit. Phone: +375 (17)3112979, e-mail: olgaraikevich@tut.by, ORCID: 0000-0002-3499-9516

Prof. Alexander V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician  
Affiliation: 220016, Republic of Belarus s, Minsk, Dzerzhinskogo Av. 83, Belarusian State Medical University, 1st Department of pediatrics. Phone: +375(17)2503761, e-mail: kafedra.pediatric@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3453-1630

Prof. Sergey V. Baiko MD, PhD, DMedSci

220016, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo Av. 83, Belarusian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)2503761, e-mail: baiko@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5860-856X.

**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 18.08.2022;  
одобрена после рецензирования 15.12.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 18.08.2022;  
approved after reviewing 15.12.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

© Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев, 2023  
УДК 611.8 + 611.61

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-29-38

## НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ПОЧКИ. ПЕРЕКРЕСТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

*Фуркат Абдулахатович Юсупов<sup>1</sup>, Акмал Акбарович Юлдашев<sup>2</sup>*

<sup>1,2</sup>Кафедра неврологии, психиатрии и нейрохирургии медицинского факультета Ошский государственный университета, г. Ош, Кыргызстан

<sup>1</sup> furcat\_y@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

<sup>2</sup> akmal.yuldashev.2017@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

### РЕФЕРАТ

В физиологических состояниях нервная система и почки взаимодействуют друг с другом для поддержания нормального гомеостаза. Однако патологические состояния, такие как гипертоническая болезнь, патология самой почки как острое, так и хроническое, нарушают это взаимодействие. При остром повреждении почек (ОПП) различной этиологии и хронической болезни почек (ХБП) поврежденные почки могут оказывать существенное влияние на функцию центральной нервной системы. ХБП является независимым фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний и когнитивных нарушений, обусловленными многими факторами, включая задержку уремических токсинов и фосфатов, были предложены в качестве специфических для ХБП факторов, ответственных за структурные и функциональные церебральные изменения у пациентов с ХБП, тем не менее необходимы дополнительные исследования для определения точного патогенеза. Наш обзор посвящается взаимодействию почки и нервной системы в физиологических условиях и при патофизиологических состояниях, пытаемся подробно раскрыть механизмы дисфункции нервной системы при патологиях почек.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, головной мозг, хронические болезни почек, неврологические расстройства

**Для цитирования:** Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Нервная система и почки. Перекрестные механизмы взаимодействия в норме и при патологии. *Нефрология* 2023;27(2):29-38. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-29-38

## NERVOUS SYSTEM AND KIDNEYS. CROSS-MECHANISMS OF INTERACTION IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

*Furkat A. Yusupov<sup>1</sup>, Akmal A. Yuldashev<sup>2</sup>*

<sup>1,2</sup>Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery of the Medical Faculty, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

<sup>1</sup> furcat\_y@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

<sup>2</sup> akmal.yuldashev.2017@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

### ABSTRACT

In physiological states, the nervous system and kidneys interact with each other to maintain normal homeostasis in the body. However, pathological conditions such as hypertension, pathology of the kidney itself, both acute and chronic, disrupt this interaction. In acute kidney injury (AKI of various etiologies) and chronic kidney disease (CKD), damaged kidneys can have a significant impact on the function of the central nervous system. CKD is an independent risk factor for the development of cerebrovascular diseases and cognitive impairment due to many factors, including the retention of uremic toxins and phosphates, have been proposed as CKD-specific factors responsible for structural and functional cerebral changes in patients with CKD, however, additional studies are needed to determine the exact pathogenesis. Our review is devoted to the interaction of the kidney and the nervous system in physiological conditions and pathophysiological conditions, we are trying to reveal in detail the mechanisms of dysfunction of the nervous system in kidney pathologies.

**Keywords:** acute kidney injury, brain, chronic kidney disease, neurological disorders

**For citation:** Yusupov F.A., Yuldashev A.A. Nervous system and kidneys. Cross-mechanisms of interaction in normal and pathological conditions. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):29-38. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-29-38

## ВВЕДЕНИЕ

Нервная система и почки взаимодействуют для поддержания нормального гомеостаза в организме. Однако патологические состояния, такие как гипертония и повреждение почек, могут нарушить это взаимодействие, что в дальнейшем приводит к нарушению нормального гомеостаза. Хроническая болезнь почек (ХБП) является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, так как широко распространённая патология. Распространённость в США составляет 13,1% [1]. Среди неврологических расстройств при ХБП преобладают цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения. Ежегодная частота инсульта составляет 15,1 и 9,6% у пациентов, находящихся на гемодиализе, и пациентов с ХБП соответственно, тогда как ежегодная частота инсульта составляет 2,6% у пациентов без ХБП по данным United States Renal Data System 2006. У пациентов с 3–5-й стадией ХБП независимо от сосудистых факторов риска резко возрастают осложнения со стороны почек и головного мозга (когнитивные нарушения) [2, 3]. Острое повреждение почек (ОПП) также является новым бременем для здоровья во всем мире, особенно у критически больных пациентов, и имеет высокую заболеваемость и смертность [4]. Метаанализ с участием более 3 млн пациентов показал, что 1 из 5 взрослых и 1 из 3 детей во всем мире испытывали ОПП (определение KDIGO) госпитализированных в стационар [5]. ОПП может привести к уремической энцефалопатии [6]; кроме того, эпидемиологические исследования показали, что ОПП связано с последующим риском развития инсульта и деменции [7–9]. Таким образом, поврежденные почки могут оказывать повреждающее влияние на центральную нервную систему (ЦНС), что нельзя недооценивать, поскольку распространённость ХБП и ОПП растёт, а неврологические расстройства связаны с более высокой заболеваемостью и смертностью, низким качеством жизни и увеличением финансовых расходов здравоохранения в большинстве стран мира. Недавние исследования показали, что нервная система может влиять на течение ОПП и ХБП прямо

или косвенно через иммунную систему (нейроиммунomodуляция). S. Tanaka et. al [10] в своем обзоре уделяют особое внимание возможным основным механизмам, которые способствуют неврологическим расстройствам у пациентов с ХБП и ОПП, а также нервному и нейроиммунному контролю заболевания почек, которое является новой и многообещающей терапевтической мишенью у пациентов с заболеванием почек.

Нервная система и почка взаимодействуют различными способами для поддержания нормального физиологического состояния. Например, нейроэндокринные и почечные взаимодействия ответственны за регуляцию осмоляльности крови вазопрессином [11–13]. Системные изменения осмоляльности обнаруживаются осморорецепторами, экспрессируемыми в определенных областях ЦНС. Нейронная активность в этих областях регулирует секрецию вазопрессина из гипоталамуса и задней доли гипофиза, а также стимулирует или подавляет жажду и натриевый аппетит. Циркулирующий вазопрессин действует на рецепторы вазопрессина-2, экспрессируемые в почечном собирательном канальце, что увеличивает количество каналов аквапорина-2 в апикальной мембране и приводит к усиленной реабсорбции воды почками [10]. Другим примером являются почечные сенсорные афферентные и симпатические эфферентные нервы, работающие вместе с почкой для поддержания баланса натрия [14]. Почечные сенсорные нервы, которые иннервируют преимущественно стенку малого таза и в меньшей степени почечные сосуды и паренхиму [15], возбуждаются повышенным тазовым давлением и растяжением тазовой стенки [10]. Напротив, симпатические нервы иннервируют всю почечную сосудистую сеть с наиболее плотной иннервацией афферентных артериол; канальцы также иннервируются симпатическими нервами. Таким образом, норадреналин, высвобождаемый из симпатических нервных окончаний, может непосредственно воздействовать на почечную сосудистую сеть и канальцевые эпителиальные клетки. Повышенная эфферентная почечная симпатическая нервная активность увеличивает секрецию

ренина (юктагломерулярные гранулированные клетки), уменьшает экскрецию натрия с мочой (канальцевые эпителиальные клетки) и почечный кровоток (сосудистые гладкомышечные клетки). У нормальных крыс односторонняя почечная денервация (абляция как сенсорных афферентных, так и симпатических эфферентных нервов) увеличивала ипсилатеральную экскрецию натрия с мочой (из-за симпатической абляции), а увеличение контралатеральной эфферентной почечной симпатической нервной активности снижало контралатеральную экскрецию натрия с мочой [16]. Стимуляция почечных сенсорных афферентных нервов снижала контралатеральную эфферентную почечную симпатическую нервную активность с увеличением контралатеральной экскреции натрия с мочой [17]. Эти данные подтверждают существование ингибирующего реноренального рефлекса – увеличение афферентной активности почечного нерва подавляет эфферентную почечную симпатическую активность. Несколько исследований также показали, что увеличение эфферентной почечной симпатической активности (ЭПСА) увеличивает афферентную активность почечного нерва [18–20], предполагая систему отрицательной обратной связи между эфферентной почечной симпатической активностью и афферентной активностью почечного нерва (ААПН). Ингибирующий реноренальный рефлекс важен для контроля баланса натрия, поскольку чувствительность почечного сенсорного афферентного нерва модулируется количеством потребляемого натрия. Увеличение тазового давления приводило к большей ипсилатеральной реакции ААПН и контралатеральной экскреции натрия с мочой у крыс, получавших диету с высоким содержанием натрия, по сравнению с крысами, получавшими диету с низким содержанием натрия [21], т.е. при высоком потреблении натрия ААПН дополнительно подавляет ЭПСА через ингибирующий реноренальный рефлекс, что приводит к увеличению экскреции натрия с мочой для предотвращения задержки натрия. Напротив, при низком потреблении натрия подавленная ААПН приводит к увеличению ЭПСА и сни-

жению экскреции натрия с мочой для предотвращения потери натрия. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять точный механизм, с помощью которого ответы ААПН зависят от потребления натрия, хотя вклад ангиотензина II [22], норадреналина [18] и эндотелина [23, 24] был предположен. Таким образом, в здоровых условиях почечные сенсорные афферентные и симпатические эфферентные нервы и почка действуют вместе, чтобы поддерживать баланс натрия в ответ на ряд диетического потребления натрия через ингибирующие реноренальные рефлекторные пути. Почечные нервы играют основную роль в патогенезе гипертонии у крыс со спонтанно вызванной гипертонией [25, 26]. Полученные данные свидетельствуют о том, что подавленная ААПН приводит к увеличению ЭПСА, как это наблюдается при низком потреблении натрия, что приводит к задержке натрия и гипертонии у крыс со спонтанно вызванной гипертонией. Действительно, сообщалось, что ангиотензин II и норадреналин способствуют снижению чувствительности почечных сенсорных афферентных нервов и при низком потреблении натрия [27, 28]. Это нарушение ингибирующего реноренального рефлекса также наблюдалось при различных патологических состояниях, таких как сахарный диабет [29], сердечная недостаточность [30], гипоксия [31], обструкция мочеточника [32], цирроз печени [33] и ишемически-реперфузионное повреждение почек [34]. При патологии почек активация почечных сенсорных афферентных нервов может вызывать рефлекс, отличающийся от ингибирующего реноренального рефлекса. По данным U.C. Корр et al. [35], у крыс с гипертонией с двумя почками и одним клипом денервация клипированной почки увеличивала экскрецию натрия с мочой из интактной почки и ишемизированной почки, что сопровождалось снижением контралатеральной ЭПСА. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что почечные сенсорные афферентные нервы в ишемизированных почках увеличивают контралатеральную ЭПСА. Механизм перехода от ингибирующего к возбуждающему реноренальному рефлексу при почечных

патологиях еще предстоит определить, хотя возбуждение почечных хемочувствительных нервов повышенным аденозином может играть определенную роль [36, 37]. Таким образом, почечная денервация представляется разумным подходом к лечению гипертензии. Денервация почек интенсивно изучалась у людей с рефрактерной артериальной гипертензией, хотя эффективность все еще спорна [38–41]. Почки и головной мозг требуют стабильно высокого кровотока и имеют общие анатомические характеристики в своей артериальной сосудистой сети. Оба органа имеют «сосудистые напряжения» (афферентная артериола в почке и перфорирующие артериолы в головном мозге), которые представляют собой короткие и мелкие артериолы, разветвленные от гораздо более крупных артерий, которые обеспечивает ауторегуляцию и перфузию нейронов [42]. Сосуды этих двух органов подвержены традиционным факторам риска развития атеросклероза, таким как возраст, гипертензия, диабет, дислипидемия и курение, что согласуется с тем фактом, что сосудистые напряжения подвергаются большому пульсирующему давлению и находятся под прямым влиянием жесткости и гемодинамики крупных артерий. Таким образом, можно утверждать, что ухудшение функции почек и цереброваскулярной функции просто отражает общее повреждение сосудов. Однако многие эпидемиологические исследования показали, что ХБП является фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний, независимым от традиционных факторов риска развития атеросклероза [43–51]. На рисунке 1 представлены механизмы неврологических расстройств при ОПП и ХБП.

Лейкоареоз – это патология белого вещества головного мозга, которое, как полагают, связано с нарушениями перфузии в артериолах, которые проникают через глубокие структуры мозга. Он распознается как гиперинтенсивность перивентрикулярного и белого вещества при T2-взвешенной или FLAIR МРТ и морфологически характеризуется потерей нейронов, демиелинизацией и глиозом. Считается, что лейкоареоз представляет со-

бой ишемии и связан с более высоким риском инсульта и деменции [52]. Пациенты с ХБП имеют высокую распространенность лейкоареоза [53, 54]. ХБП также является фактором риска когнитивных нарушений [2, 55, 56], что объясняется, по крайней мере, частично, субклиническим заболеванием мелких сосудов. Уремические токсины, которые накапливаются при ХБП, по-видимому, оказывают прямое влияние на цереброваскулярные заболевания и когнитивные функции. Обширный обзор соответствующих сообщений об уремических токсинах и цереброренальных взаимодействиях показал, что мочевиная кислота, индоксилсульфат, п-крезилсульфат, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и паратиреоидные гормоны, вероятно, оказывают влияние на ЦНС, хотя механизмы до конца не изучены [56]. Соединения гуанидина также были исследованы как потенциальные уремические нейротоксины [57]. Гуанидиносукцинат вызывал внутренние цельные клеточные токи в первичных нейронах спинного мозга мышей благодаря разности потенциалов на лиганд – зависимым  $\text{Ca}^{2+}$  каналах, обуславливающих индуцированную кальцием нейротоксичность [58]. Гиперфосфатемия также может быть причиной повреждения сосудов у пациентов с ХБП. В мышечной модели ХБП высокие уровни фосфатов вызывали эндотелиальную дисфункцию и повышали экспрессию VCAM-1 (белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов) и ICAM-1 (молекула клеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток) в эндотелиальных клетках [59]. Повышенные уровни фосфата непосредственно вызывают кальцификацию среднего слоя артерий, остеогенное фенотипическое изменение гладкомышечных клеток сосудов. Гладкомышечные клетки аорты в условиях повышенного содержания фосфатов показали увеличение отложения минералов с экспрессией костеобразующих факторов транскрипции (например, Runx2) и белков прокальцификации, таких как остеокальцин, остеокальцин и щелочная фосфатаза [60, 61]. Примечательно, что это фенотипическое изменение гладкомышечных

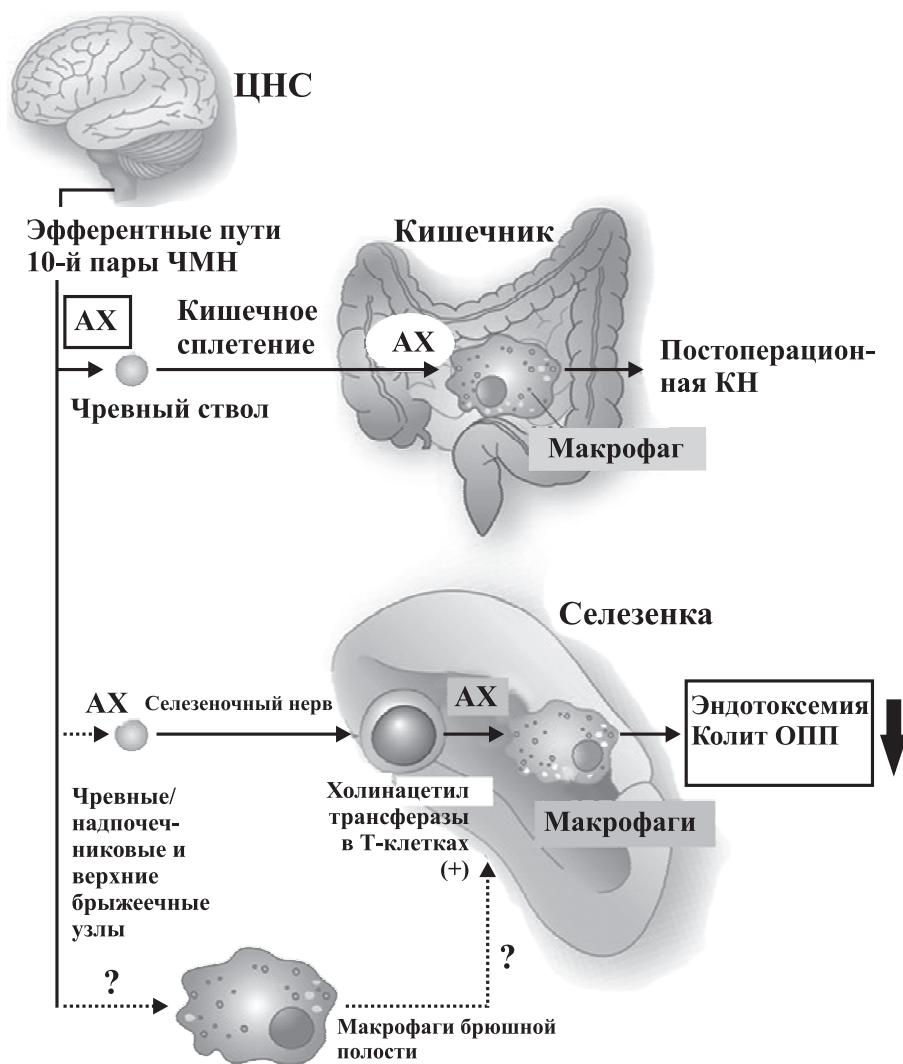
клеток сосудов было подтверждено экспериментами по отслеживанию линии на мышах [62], а кальцинированные образцы артерий человека также показали экспрессию Runx2, остеокальцина и щелочной фосфатазы [63]. Эти изменения, вызванные высоким уровнем фосфата, опосредуются натрий-зависимыми фосфатными котранспортерами, PiT-1 и PiT-2, через которые фосфаты могут проникать в гладкомышечные клетки сосудов [64, 65]. Фактор роста фибробластов-23, который часто повышается у пациентов с ХБП и вызывает фосфатурию, также может непосредственно способствовать цереброваскулярным заболеваниям [66–68]. Индоксилсульфат индуцировал окислительный стресс и повышал уровни экспрессии маркеров остеобластов в гладкомышечных клетках аорты человека [69] и дугообразной аорте крыс с гипертензией [70]. Было также показано, что фосфат и индоксилсульфат индуцируют выработку активных форм кислорода и снижают жизнеспособность клеток в эндотелиальных клетках головного мозга [71]. Обсуждается, что липопротеин высокой плотности (ЛПВП), который считается антиатерогенным, может иметь измененный фенотип при ХБП. ЛПВП был выделен у 82 детей с ХБП 2–5 стадии, у которых не было сопутствующих заболеваний, влияющих на функцию ЛПВП, и было исследовано его влияние на эндотелиальные клетки аорты человека [72]. По сравнению с ЛПВП, выделенным из контроля, ЛПВП, выделенный от детей с ХБП, ингибировал выработку оксида азота и увеличивал выработку супероксида и экспрессию VCAM-1; вредное воздействие на эндотелиальные клетки сильно коррелировало со стадией ХБП, причем наиболее заметные эффекты вызывались ЛПВП, выделенным у детей на диализе. Важно отметить, что снижение продукции оксида азота *ex vivo* (вне живого организма) было значительно связано с увеличением артериальной жесткости из-за увеличения скорости пульсовой волны аорты и толщины интимы сонной артерии у детей с ХБП. Кроме того, параллельное наблюдение за детьми с ХБП, перенесшими трансплантацию почки, показало, что вредные эффекты ЛПВП на эндотели-

альные клетки были ниже, когда ЛПВП был выделен у пациентов через 3 мес после трансплантации. Эти результаты согласуются с наблюдением, что уровни холестерина ЛПВП не были связаны с общей или сердечно-сосудистой смертностью у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации [73] СКФ < 90 мл/мин и предполагают, что ХБП индуцирует модифицированный фенотип ЛПВП, который вреден для эндотелиальных клеток и атерогенен. Мало что известно о механизме фенотипического изменения ЛПВП у пациентов с ХБП, хотя накопленный симметричный диметиларгинин [74] и измененный белковый состав [75] частиц ЛПВП у пациентов с ХБП могут играть определенную роль. Патологические изменения, происходящие в головном мозге при ОПП, могут объяснить более высокий риск последующего инсульта и деменции. Ишемически-реперфузионное повреждение почек у мышей увеличивало пикноз нейронов и количество активированных клеток микроглии в гиппокампе через 24 ч [76]. Мозг мышей с ОПП также имел повышенные уровни воспалительных цитокинов как в коре головного мозга, так и в гиппокампе, а также активацию астроцитов в коре головного мозга и мозолистом теле, и у этих мышей была снижена двигательная активность. Ишемически-реперфузионное повреждение почек у крыс также приводило к нарушениям двигательной и локомоторной активности, которые сопровождалось значительным повышением регуляции Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) в гиппокампе и стриатуме [77], предполагая, что TLR4 играет важную роль; это также было показано во взаимодействии почек и легких при ОПП [78]. Другое исследование показало, что оборот дофамина был снижен в стриатуме, промежуточном мозге и гипоталамусе, что сопровождалось снижением спонтанной двигательной активности у крыс с ишемически-реперфузионным повреждением почек [79]. Тонкие механизмы патологических изменений в головном мозге при ОПП нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении. Хорошо известно, что почечный нерв участвует в патогенезе гипертензии. Недавние исследования показа-



Рисунок 1. Структурное и функциональное повреждение головного мозга, вызванное ХБП и ОПП [10].

Figure 1. Structural and functional brain damage caused by CKD and AKI [10].

Рисунок 2. Противовоспалительные нервные цепи, вызванные стимуляцией эфферентного блуждающего нерва.  
Figure 2. Anti-inflammatory neural circuits elicited by stimulation of the afferent vagus nerve.

ли, что почечный нерв также может усиливать воспаление почек и фиброз у мышей [80, 81]. Ипсилатеральная почечная денервация за 2 дня до операции односторонней обструкции мочеточника заметно подавляла инфильтрацию иммунных клеток и фиброз в почке, предполагая, что почечный нерв усиливает воспаление почек и фиброз [80]. Авторы дополнительно исследовали, какие нейротрансмиттеры, высвобождаемые почечными сенсорными афферентными и симпатическими эфферентными нервами, ответственны за усиление повреждения почек. Непрерывная инфузия пептида, связанного с геном кальцитонина или норадреналина, в денервированную почку дозозависимо отменяла защитный эффект почечной денервации, но инфузия нейропептида-У или субстанция Р не влияла на почечные исходы. В соответствии с этими результатами блокирование рецепторов CGRP и  $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, экспрессируемых в канальцевых эпителиальных клетках, также обеспечивало защиту от воспаления почек и фиброза. Блуждающий нерв представляет собой двусторонний длинный нервный пучок, состоящий из аксонов как эфферентных, так и афферентных нейронов. Эфферентные нейроны обеспечивают вход для большинства органов на периферии и некоторых скелетных мышц, а афферентные нейроны передают сенсорную информацию от висцеральных органов в ЦНС. Исследования [82, 83] показали результаты, что противовоспалительный сигнал спускается из ЦНС через блуждающий нерв в селезенку, чтобы ослабить периферическое воспаление. После этого этот путь был интенсивно изучен; теперь он известен как холинергический противовоспалительный путь, представленный ниже (рисунок 2).

Стимуляция нейронов в определенной области мозга, нейронов С1 также может активировать холинергический противовоспалительный путь и защитить почку от ОПП [84]. Нейроны С1, расположенные в продолговатом мозге, опосредуют вегетативные реакции на различные стрессы, такие как воспаление, гипоксия и гипотензия [85]. Исследования показали, что активация холинергического

противовоспалительного (ХПП) пути может привести к защите почек при ОПП. Эти результаты показывают, что активация ХПП может изменять фенотип спленоцитов, что способствует защите почек. Взаимодействие между селезенкой и почкой при ОПП представляется сложным [86, 87]. Повышенная симпатическая активность селезенки была важна для пролиферации и дифференцировки миелоидных предшественников в селезенке, что способствовало последующему образованию атеросклеротической бляшки при диабете. Таким образом, важно определить, как селезенка взаимодействует с почкой в контексте активации ХПП и улучшения состояния почек при ОПП. Перитонеальные макрофаги также могут быть вовлечены в активацию ХПП (см. рисунок 2) [88].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При патологических состояниях взаимодействие между нервной системой и почками нарушается, что ухудшает нормальный гомеостаз организма (например, гипертония и повреждение почек могут привести к нарушению реноренального рефлекса и обработки натрия). Как ОПП, так и ХБП оказывают прямое повреждающее влияние на ЦНС, и механизм является многофакторным и требует дальнейшего изучения. Все больше данных свидетельствуют о том, что нервная система, включая почечный, блуждающий и селезеночный нервы (последние два участвуют в активации холинергического противовоспалительного пути), модулируют течение ОПП и ХБП. Значение этих взаимодействий между нервной системой и почками возрастает, учитывая высокую распространенность ОПП и ХБП. Определение механизма, с помощью которого ОПП и ХБП вызывают неврологические расстройства, и разработка соответствующих вмешательств должны снизить заболеваемость и смертность у пациентов с ОПП и ХБП. Поэтому механизмы взаимовлияния ЦНС, почки и селезенки в норме и при патологических состояниях являются перспективным направлением и требуют дальнейшего углубленного изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ  
REFERENCES

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007 Nov 7;298(17):2038–2047. doi: 10.1001/jama.298.17.2038
- Kurella M, Chertow GM, Fried LF et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2127–2133. doi: 10.1681/ASN.2005010005
- Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(2):338–345. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x
- Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365–3370. doi: 10.1681/ASN.2004090740
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1482–1493. doi: 10.2215/CJN.00710113
- Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81(10):942–948. doi: 10.1038/ki.2011.241
- Wu VC, Wu PC, Wu CH, Huang TM, Chang CH, Tsai PR et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4):e000933. doi: 10.1161/JAHA.114.000933
- Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H. Risk factors for dementia after critical illness in elderly Medicare beneficiaries. *Crit Care* 2012;16(6):R233. doi: 10.1186/cc11901
- Tsai HH, Yen RF, Lin CL, Kao CH. Increased risk of dementia in patients hospitalized with acute kidney injury: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2017;12(2):e017167. doi: 10.1371/journal.pone.0171671
- Tanaka S, & Okusa, M.D. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney international* 2020; 97(3): 466–476. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.032
- Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl* 1987;21:S20–26
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 2004;84(1):169–208. doi: 10.1152/physrev.00017.2003
- Agre P, Homer W. Smith award lecture. Aquaporin water channels in kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(4):764–777. doi: 10.1681/ASN.V114764
- Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;308(2):R79–95. doi: 10.1152/ajpregu.00351.2014
- Marfurt CF, Echtenkamp SF. Sensory innervation of the rat kidney and ureter as revealed by the anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase (WGA-HRP) from dorsal root ganglia. *J Comp Neurol* 1991;311(3):389–404
- Colindres RE, Spielman WS, Moss NG et al. Functional evidence for renorenal reflexes in the rat. *Am J Physiol* 1980;239(3):F265–270
- Kopp UC, Smith LA. Role of prostaglandins in renal sensory receptor activation by substance P and bradykinin. *Am J Physiol* 1993;265(3 Pt 2):R544–551
- Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA et al. Dietary sodium modulates the interaction between efferent and afferent renal nerve activity by altering activation of alpha2-adrenoceptors on renal sensory nerves. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300(2):R298–310. doi: 10.1152/ajpregu.00469.2010
- Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA et al. Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE2-dependent activation of alpha1- and alpha2- adrenoceptors on renal sensory nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293(4):R1561–1572. doi: 10.1152/ajpregu.00485.2007
- Nijima A. The effect of efferent discharges in renal nerves on the activity of arterial mechanoreceptors in the kidney in rabbit. *The Journal of physiology* 1972;222(2):335–343
- Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Endogenous angiotensin modulates PGE(2)-mediated release of substance P from renal mechanosensory nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(1):R19–30. doi: 10.1152/ajpregu.2002.282.1.R19
- Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Angiotensin blocks substance P release from renal sensory nerves by inhibiting PGE2-mediated activation of cAMP. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285(3):F472–483. doi: 10.1152/ajprenal.00399.2002
- Kopp UC, Grisk O, Cicha MZ et al. Dietary sodium modulates the interaction between efferent renal sympathetic nerve activity and afferent renal nerve activity: role of endothelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297(2):R337–351. doi: 10.1152/ajpregu.91029.2008
- Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Differential effects of endothelin on activation of renal mechanosensory nerves: stimulatory in high-sodium diet and inhibitory in low-sodium diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291(5):R1545–1556. doi: 10.1152/ajpregu.00878.2005
- Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010;90(2):513–557. doi: 10.1152/physrev.00007.2009
- Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function. *Compr Physiol* 2011;1(2):731–767. doi: 10.1002/cphy.c100043
- Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Impaired interaction between efferent and afferent renal nerve activity in SHR involves increased activation of alpha2-adrenoceptors. *Hypertension* 2011 Mar;57(3):640–647. doi: 10.1161/HYPERTENSION.110.166595
- Kopp UC, Cicha MZ. Impaired substance P release from renal sensory nerves in SHR involves a pertussis toxin-sensitive mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(2):R326–333. doi: 10.1152/ajpregu.00493.2003
- Kopp UC, Cicha MZ, Yorek MA. Impaired responsiveness of renal sensory nerves in streptozotocin-treated rats and obese Zucker diabetic fatty rats: role of angiotensin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294(3):R858–866. doi: 10.1152/ajpregu.00830.2007
- Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Impaired responsiveness of renal mechanosensory nerves in heart failure: role of endogenous angiotensin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284(1):R116–124. doi: 10.1152/ajpregu.00336.2002
- Chien CT, Fu TC, Wu MS, Chen CF. Attenuated response of renal mechanoreceptors to volume expansion in chronically hypoxic rats. *Am J Physiol* 1997;273(5):F712–17
- Ma MC, Huang HS, Chen CF. Impaired renal sensory responses after unilateral ureteral obstruction in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1008–1016. doi: 10.1681/ASN.V1341008
- Ma MC, Huang HS, Chien CT, Wu MS, Chen CF. Temporal decrease in renal sensory responses in rats after chronic ligation of the bile duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(1):F164–172. doi: 10.1152/ajprenal.00231.2001
- Ma MC, Huang HS, Wu MS, Chien CT, Chen CF. Impaired renal sensory responses after renal ischemia in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1872–1883. doi: 10.1097/01.asn.0000022009.44473.56
- Kopp UC, Buckley-Bleiler RL. Impaired renorenal reflexes in two-kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension* 1989;14(4):445–452
- Katholi RE, Hageman GR, Whitlow PL, Woods WT. Hemodynamic and afferent renal nerve responses to intrarenal adenosine in the dog. *Hypertension* 1983;5(2 Pt 2):149–154
- Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens* 1984;2(4):349–359
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine* 2014;370(15):1393–1401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670
- Esler MD, Krum H, Schlaich M et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial.

*Circulation* 2012;126(25):2976–2982. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880

40. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015;36(4):219–227. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441

41. Symplicity HTN1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57(5):911–917. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014

42. Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2009;32(2):115–121. doi: 10.2215/CJN.00710113

43. Муркамилов ИТ и др. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2021;1(77)

Murkamilov IT et al. Diabetic nephropathy: prevalence and risk factors. *Bulletin of the Volgograd State Medical University* 2021;1(77). (In Russ.)

44. Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ и др. Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии. *Нефрология* 2021;25(2):35–42. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-2-35-42>

Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV et al. The role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-2-35-42>

45. Кинванлун ИГ и др. Клинико-функциональная характеристика доплерографической картины почек. *The Scientific Heritage* 2021;67(2):39–45

Kinvanlun IG et al. Clinical and functional characteristics of the doppler picture of the kidneys. *The Scientific Heritage* 2021;67(2):39–45. (In Russ.)

46. Муркамилов ИТ и др. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек. *The Scientific Heritage* 2021;59(2)

Murkamilov IT et al. Beta-2-microglobulin as a biomarker in chronic kidney disease. *The Scientific Heritage* 2021;59(2). (In Russ.)

47. Муркамилов ИТ и др. Вторичная профилактика хронической болезни почек: ренопротективный потенциал блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана. *The Scientific Heritage* 2021;63(2)

Murkamilov IT et al. Secondary prevention of chronic kidney disease: renoprotective potential of angiotensin II receptor blocker telmisartan. *The Scientific Heritage* 2021;63(2). (In Russ.)

48. Муркамилов ИТ и др. Факторы риска развития инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: современное состояние проблемы. *Казанский медицинский журнал* 2020;101(6):825–833

Murkamilov IT et al. Risk factors for stroke in patients with end-stage chronic kidney disease: current state of the problem. *Kazan Medical Journal* 2020;101(6):825–833. (In Russ.)

49. Муркамилова ЖА и др. Цистатин С и жесткость сосудов как маркеры нефро- и цереброваскулярных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета* 2020;20(5):34–44

Murkamilova ZhA et al. Cystatin C and vascular stiffness as markers of nephro- and cerebrovascular diseases in the elderly and senile. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University* 2020;20(5):34–44. (In Russ.)

50. Муркамилова ЖА и др. Структурно-функциональное состояние сосудов и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у больных пожилого и старческого возраста. *The Scientific Heritage* 2021;58(2):52–58

Murkamilova ZhA et al. Structural and functional state of vessels and endothelial dysfunction in chronic kidney disease in elderly and senile patients. *The Scientific Heritage* 2021;58(2):52–58. (In Russ.)

51. Муркамилов ИТ и др. Клинико-патогенетические аспекты формирования хронической болезни почек при хронической обструктивной болезни легких. *The Scientific Heritage* 2020;55(2):18–26

Murkamilov IT et al. Clinical and pathogenetic aspects of the formation of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *The Scientific Heritage* 2020;55(2):18–26. (In Russ.)

52. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666

53. Khatri M, Wright CB, Nickolas TL et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 2007;38(12):3121–3126. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493593

54. Weiner DE, Bartolomei K, Scott T et al. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):438–447. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.022

55. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1904–1911. doi: 10.1097/01.asn.0000131529.60019.fa

56. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology* 2014;44:184–193. doi: 10.1016/j.neuro.2014.06.014

57. De Zeeuw D, Vanholder R, D'Hooge R. Nitric oxide in uremia: effects of several potentially toxic guanidino compounds. *Kidney Int Suppl* 2003(84):S25–28. doi: 10.1046/j.1523-1755.63.s84.9.x

58. D'Hooge R, Van de Vijver G, Van Bogaert PP et al. Involvement of voltage- and ligand-gated Ca<sup>2+</sup> channels in the neuroexcitatory and synergistic effects of putative uremic neurotoxins. *Kidney Int* 2003;63(5):1764–1775. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00912.x

59. Six I, Maizel J, Barreto FC et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. *Cardiovasc Res* 2012;96(1):130–139

60. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87(7):E10–17. doi: 10.1161/01.res.87.7.e10

61. Steitz SA, Speer MY, Curinga G et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res* 2001;89(12):1147–1154. doi: 10.1161/hh2401.101070

62. Speer MY, Yang HY, Brabb T et al. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circ Res* 2009;104(6):733–741. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.183053

63. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(3):489–494. doi: 10.1161/01.ATV.0000059406.92165.31

64. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006;98(7):905–912. doi: 10.1161/01.RES.0000216409.20863.e7

65. Crouthamel MH, Lau WL, Leaf EM et al. Sodium-dependent phosphate cotransporters and phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells: redundant roles for Pit-1 and Pit-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(11):2625–2632. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302249

66. Marebwa BK, Adams RJ, Magwood GS et al. Fibroblast growth factor23 is associated with axonal integrity and neural network architecture in the human frontal lobes. *PLoS One* 2018;13(9):e0203460. doi: 10.1371/journal.pone.0203460

67. Wright CB, Dong C, Stark M et al. Plasma FGF23 and the risk of stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Neurology* 2014;82(19):1700–1706. doi: 10.1212/WNL.0000000000000410

68. Wright CB, Shah NH, Mendez AJ et al. Fibroblast Growth Factor 23 Is Associated With Subclinical Cerebrovascular Damage: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2016;47(4):923–928. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012379

69. Mutieliefu G, Enomoto A, Jiang P et al. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific

proteins in vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2051–2058. doi: 10.1186/2050-6511-14-60

70. Adijiang A, Goto S, Uramoto S et al. Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):1892–1901. doi: 10.1093/ndt/gfm861

71. Stinghen AE, Chillon JM, Massy ZA, Boullier A. Differential effects of indoxyl sulfate and inorganic phosphate in a murine cerebral endothelial cell line (bEnd.3). *Toxins (Basel)* 2014;6(6):1742–1760. doi: 10.3390/toxins6061742

72. Shroff R, Speer T, Colin S et al. HDL in children with CKD promotes endothelial dysfunction and an abnormal vascular phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(11):2658–2668. doi: 10.1681/ASN.2013111212

73. Zewinger S, Speer T, Kleber ME et al. HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(5):1073–1082. doi: 10.1681/ASN.2013050482

74. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity* 2013;38(4):754–768. doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.009

75. Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T et al. Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1631–1641. doi: 10.1681/ASN.2010111144

76. Liu M, Liang Y, Chigurupati S et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1360–1370. doi: 10.1681/ASN.2007080901

77. Salama M, Farrag SM, Abulasrar S et al. Up-regulation of TLR-4 in the brain after ischemic kidney-induced encephalopathy in the rat. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12(5):583–586. doi: 10.2174/1871527311312050006

78. Doi K, Ishizu T, Tsukamoto-Sumida M et al. The high-mobility group protein B1-Toll-like receptor 4 pathway contributes to the acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2014;86(2):316–326. doi: 10.1038/ki.2014.62

79. Adachi N, Lei B, Deshpande G et al. Uraemia suppresses central dopaminergic metabolism and impairs motor activity in rats. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1655–1660. doi: 10.1007/s001340101067

80. Kim J, Padanilam BJ. Renal nerves drive interstitial fibrogenesis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):229–242. doi: 10.1681/ASN.2012070678

81. Kim J, Padanilam BJ. Renal denervation prevents long-term sequelae of ischemic renal injury. *Kidney Int* 2015;87(2):350–358. doi: 10.1038/ki.2014.300

82. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med* 2002;195(6):781–788. doi: 10.1084/jem.20011714

83. Kramer AA, Postler G, Salhab KF et al. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 1999;55(6):2362–2367

84. Abe C, Inoue T, Inglis MA et al. C1 neurons mediate a stress-induced anti-inflammatory reflex in mice. *Nat Neurosci* 2017;20(5):700–707. doi: 10.1038/nn.4526

85. Guyenet PG, Stornetta RL, Bochorishvili G et al. C1 neurons: the body's EMTs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305(3):R187–204. doi: 10.1152/ajpregu.00054.2013

86. Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets.

*Kidney Int* 2016;89(3):555–564. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.019

87. Gigliotti JC, Okusa MD. The spleen: the forgotten organ in acute kidney injury of critical illness. *Nephron Clin Pract* 2014;127(1–4):153–157. doi: 10.1159/000363255

88. Inoue T, Abe C, Kohro T et al. Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney. *Kidney Int* 2019;95(3):563–576. doi: 10.1016/j.kint.2018.09.020

#### Сведения об авторах:

Проф. Юсупов Фуркат Абдулахатович, д-р мед наук 714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет медицинский факультет, каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии, зав. кафедрой. Тел.: (+996) 557202071. E-mail: furcat\_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Аспирант Юлдашев Акмал Акбарович

714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет медицинский факультет, каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. Тел.: (+996) 559062491, E-mail: akmal.yuldashev.2017@list.ru. ORCID:0000-0002-4179-9205

#### About the authors:

Prof. Furkat A. Yusupov, MD, PhD, DMedSci 714000. Kyrgyzstan, Osh, Lenin Street, 331 Osh State University Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery Head of the Department of the of, member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan. Tel.: (+996) 557202071. E-mail: furcat\_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Postgraduate student Akmal A. Yuldashev, MD

714000. Kyrgyzstan, Osh, Lenin Street, 331 Osh State University Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. Phone: (+996) 559062491, E-mail: akmal.yuldashev.2017@list.ru. ORCID:0000-0002-4179-9205

**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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 30.03.2022;  
одобрена после рецензирования 25.09.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 30.03.2022;  
approved after reviewing 25.09.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

© Н.А. Куницкая, А.Л. Арьев, Н.Н. Кулаева, 2023  
УДК 616.61-002-02 : 612.461.25

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-39-46

## РОЛЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Наталья Александровна Куницкая<sup>1✉</sup>, Александр Леонидович Арьев<sup>2</sup>,  
Наталья Николаевна Кулаева<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>scvssd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6863-6898>,

<sup>2</sup>alex.l.ariiev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8754-2870>,

<sup>3</sup>kulaevanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2704-679X>

### РЕФЕРАТ

Бессимптомная гиперурикемия часто наблюдается у пациентов с заболеваниями почек. Значительное число эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что повышенный уровень мочевой кислоты играет причинную роль в развитии и прогрессировании заболеваний почек. Но является ли гиперурикемия просто результатом снижения почечной экскреции мочевой кислоты или способствует прогрессированию болезни почек, остается спорным вопросом. За последние два десятилетия многочисленные экспериментальные исследования расширили знания о биологическом воздействии мочевой кислоты за пределы ее роли в развитии подагры. В частности, мочевая кислота индуцирует активацию иммунной системы и влияет не только на клетки тканей почек, но и на эндотелиальные клетки. Все это привело к представлению мочевой кислоты как потенциального и модифицирующего фактора риска болезни почек. В данном обзоре рассматривается влияние мочевой кислоты на иммунную систему и далее на почечную ткань при воспалении.

**Ключевые слова:** воспаление, иммунная система, болезнь почек, мочевая кислота, гиперурикемия

**Для цитирования:** Куницкая Н.А., Арьев А.Л., Кулаева Н.Н. Роль мочевой кислоты в развитии воспаления при заболеваниях почек. *Нефрология* 2023;27(2):39-46. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-39-46

## THE ROLE OF URIC ACID IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION IN KIDNEY DISEASE

Natalia A. Kunitskaya<sup>1✉</sup>, Alexander L. Ariev<sup>2</sup>, Natalia N. Kulaeva<sup>3</sup>

<sup>1-3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup>scvssd@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6863-6898>,

<sup>2</sup>alex.l.ariiev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8754-2870>,

<sup>3</sup>kulaevanat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2704-679X>

### ABSTRACT

Asymptomatic hyperuricemia is frequently seen in patients with kidney disease. A significant number of epidemiological studies suggest that elevated uric acid levels play a causal role in the development and progression of kidney disease. But whether hyperuricemia is simply the result of reduced renal excretion of uric acid or contributes to the progression of renal disease remains controversial. Over the past two decades, numerous experimental studies have expanded the knowledge of the biological effects of uric acid beyond its role in the development of gout. In particular, uric acid induces activation of the immune system and affects not only renal tissue cells but also endothelial cells. All this has led to the presentation of uric acid as a potential and modifying risk factor for kidney disease. This review examines the effects of uric acid on the immune system and further on renal tissue during inflammation.

**Keywords:** inflammation, immune system, kidney disease, uric acid, hyperuricemia

**For citation:** Kunitskaya N.A., Ariev A.L., Kulaeva N.N. The role of uric acid in the development of inflammation in kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):39-46. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-39-46

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом распада пуринов у человека. Уровень МК у человека намного выше по сравнению с другими млекопитающими (2,0 мг/дл – млекопитающие,

6,0 мг/дл и выше – у человека), что связано с отсутствием аллантиина [14], потеря которого у человека может быть результатом эволюции, поскольку МК является мощным антиоксидантом (до 60 % анти-

окислительной способности плазмы человека). МК оказывает антиоксидантное действие, инактивируя свободные радикалы и хелатируя ионы металла [9] при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [20]. Высокая скорость метаболизма человеческого мозга делает его уязвимым к окислительному стрессу (ОС), что потенциально предполагает, что человеческий организм готов «платить премию» за мощный эндогенный антиоксидант. Эта выгодная особенность МК ограничивается тем, что она действует как антиоксидант только в гидрофильной среде биологических жидкостей, особенно в присутствии аскорбиновой кислоты. Однако в современном обществе повышенный уровень МК, по-видимому, является невыгодным наследством. С тех пор как Гаррод обнаружил, что гиперурикемия (ГУ) является причиной подагры в XIX веке, пагубное воздействие МК на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и заболеваний почек также постоянно подтверждается [43]. Поскольку ГУ у людей без подагры не вызывает никаких симптомов, бессимптомная ГУ не привлекала большого внимания медицинского сообщества в течение нескольких десятилетий. Такая асимптомная ГУ часто наблюдается у пациентов с ухудшением функции почек и считается просто результатом снижения почечного клиренса.

Эта точка зрения начала оспариваться с 2000-х годов после проведенных исследований, которые показали, что повышенный уровень МК в сыворотке является независимым фактором риска для снижения функции почек у населения в целом [30, 46]. Кроме того, у лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) или хроническим заболеванием почек (ХБП), ГУ ассоциировалась с микроальбуминурией или прогрессированием заболеваний почек [11, 41]. Экспериментально ГУ, вызванная воздействием оксоновой кислоты у здоровых крыс, усугубила снижение скорости фильтрации (СКФ) [1, 35]. Эти данные привели к переоценке роли МК, которая может вызывать иммунные и воспалительные реакции при достижении клинически значимых концентраций [16, 47]. Было обнаружено, что ГУ также вызывает или потенцирует процесс воспаления в ткани здоровых и больных почек животных [26], что может объяснить ухудшение почечных исходов у пациентов с ГУ. В этом обзоре рассматривается механизм, с помощью которого МК активирует иммунную систему и ее роль в воспалении, являющимся основным биологическим процессом при развитии заболеваний почек.

#### **Метаболизм мочевой кислоты**

ГУ является следствием повышенного синтеза

или недостаточной экскреции МК, или сочетания обоих процессов. Содержание уратов в рационе человека очень низкое. Большинство МК эндогенно генерируются в первую очередь в печени и, в меньшей степени, в кишечнике. Фруктоза также приводит к генерации синтеза МК, а потребление ее особенно увеличено в современном питании (дисахарид фруктозы и глюкозы, кукурузный сироп). После попадания в клетку фруктоза преобразуется в фруктозо-1-фосфат путём использования АТФ в качестве донора фосфатов [13]. Этот процесс ведет к генерации АДП, который далее переходит в инозин-монофосфат, гипоксантин, ксантин и МК. Поскольку эти пути не регулируются негативной обратной связью, метаболизм фруктозы непрерывно приводит к истощению АТФ и накоплению МК внутри клеток [13].

Финальный путь деградации пуринов у человека облегчен наличием фермента ксантиноксидоредуктазы (КОР), которая катализирует преобразование гипоксантина в ксантин и далее ксантина в МК.

КОР присутствует как ксантиндегидрогеназа (КДГ), так и ксантиноксидаза (КО), которые являются двумя взаимозаменяемыми формами с различными функциями, связанными с переносом электронов: КДР преимущественно использует NAD и производит стабильное соединение NADH, тогда как КО использует  $O_2$  и генерирует анион-супероксида ( $O_2^-$ ) и  $H_2O_2$  [27]. Из-за этой особенности КО синтез МК связан с образованием активных форм кислорода (АФК). КДГ и КО также отличаются друг от друга в экспрессии: КДГ является конститутивным экспрессом, в то время как КО генерируется в установках гипоксии и воспаления [27]. В случаях повреждения клеток многие нуклеотиды распадаются, а их пуриновые основания впоследствии деградируют до МК с дальнейшим образованием АФК с повышенной активностью КО [12]. Однако МК не может считаться просто безобидным побочным продуктом КО. МК индуцирует окислительный стресс (ОС) через активацию оксидазы НАДФН [34], стимуляцию системы ренин-ангиотензина (РАН) и митохондриальную дисфункцию [4, 16] (рисунок).

Важно отметить, что ОС демонстрирует взаимозависимую связь с воспалением во многих патологических условиях, включая и болезни почек [2, 3, 8].

Нарушенная почечная экскреция МК – главная причина стойкой ГУ [38]. У здоровых людей 60–75 % МК удаляется почками, а остальное в основном очищается в тонкой кишке, где разрушается с помощью кишечных бактерий. В почках, ~10 % МК фильтруется и, в конечном итоге, выводится в мочу после следующих действий:

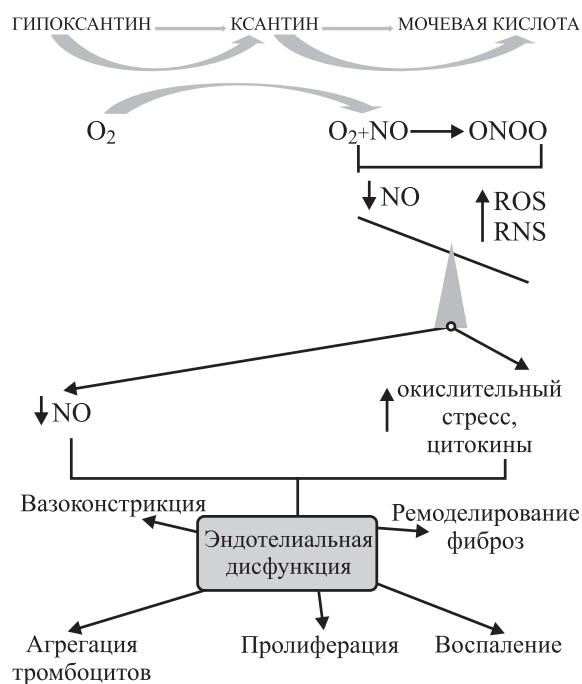


Рисунок. Метаболизм пуринов и их роль в формировании окислительного стресса.  
Figure. Metabolism of purines and their role in the formation of oxidative stress.

- 1) почти вся отфильтрованная МК реабсорбируется в сегменте S<sub>1</sub>;
- 2) 45–50% реабсорбированной МК секретируется в сегментах S<sub>1</sub> и S<sub>2</sub>;
- 3) секретированная МК повторно поглощается в сегменте S<sub>3</sub> [38].

В этих процессах уратный транспортер 1 (URAT1), переносчики анионов (OAT)<sub>4</sub> и OAT<sub>10</sub> в апикальной мембране проксимальных клеток трубочек опосредуют реабсорбцию МК в клетки, в то время как транспортер глюкозы 9 (GLUT9) изоформа 1 в базолатеральной мембране этих клеток участвует в перемещении МК в интерстиций [48]. Таким образом, ингибиторы OAT, такие как пробенецид, увеличивают экскрецию МК, в то время как гиперинсулинемия стимулирует реабсорбцию МК путем увеличения активности URAT1 [39]. Другие клетки также принимают МК через мембранно-ассоциированные транспортеры. Было показано, что ингибиторы OAT снижают уровни медиаторов, индуцированных МК, в макрофагах [16], эндотелиальных клетках и гладких сосудах мышечных клетках (BSMK).

### КАК МОЧЕВАЯ КИСЛОТА АКТИВИРУЕТ ИММУННЫЙ ОТВЕТ?

#### Влияние МК на нативные иммунные клетки

Типичным примером провоспалительного влияния МК является подагра, где воспаление обусловлено осаждением кристаллов МУН (моноуратнатрия), что подтверждается увеличенным

уровнем лейкоцитов в синовиальной жидкости у пациентов с острым приступом подагры. Как кристаллы МУН фактически индуцируют реакцию воспаления было до конца неизвестно до 2006 года, пока Martinon и соавт. [25] не обнаружили, что кристаллы МК вызывают подагру, активируя NOD-, LRR- и NLRP3 в инфламасомах. NLRP3 действует как цитозольный детектор в нативных иммунных клетках. После их активации специфическими повреждающими стимулами NLRP3 начинает олигомеризировать и рекрутировать ассоциированный с апоптозом белок, содержащий CARD (ASC) и прокаспазу-1. В цитоплазматическом мультипротеиновом комплексе (NLRP3, ASC) прокаспазу-1 расщепляется в свою активную форму, каспазу-1, которая затем преобразует про-ИЛ-1 и про-ИЛ-18 в биологически активные цитокины ИЛ-1 и ИЛ-18 соответственно. Исследование *in vitro* показало, что кристаллы МУН активируют внутриклеточные NLRP3-инфламасомы в культивируемых моноцитах и макрофагах мышей, а затем индуцируют производство ИЛ-1 и ИЛ-18 [25]. Растворимая МК также активирует NLRP3-инфламасомы в макрофагах и повышает риск развития воспаления. Таким образом, растворимая МК является потенциальным триггером воспаления вместе с кристаллами МУН. Растворимая МК также стимулирует секрецию ИЛ-1 из макрофагов костного мозга в NLRP3-зависимом пути при гипоксии [4]. Антиоксиданты, направленные на митохондрии, ослабляют активацию NLRP3 и секрецию ИЛ-1, индуцированную МК. Эти результаты показывают, что растворимая МК, подобно своей кристаллической форме, также действует как эндогенное повреждение – ассоциированное молекулярное образование (ПАМО) и активирует NLRP3-инфламасомы в макрофагах. Внутривенная инъекция некротической легочной ткани, забранной у трансгенных мышей, которая содержала уменьшенный запас внутриклеточной мочевой кислоты, привела к более низкому количеству нейтрофилов и моноцитов в брюшной полости, чем инъекция ткани от мышей другого типа. Этот факт подтверждает предположение о том, что МК является важным эндогенным триггером для врожденной иммунной клеточной реакции, вызванной смертью клеток. Рассмотрение всех этих результатов приводит к выводу, что как кристаллизованная, так и растворимая МК являются потенциально опасными и сигнализируют об этом через NLRP3-инфламасомы нативных иммунных клеток.

#### Влияние мочевой кислоты: от нативных к адаптивным иммунным клеткам

МК модулирует адаптивную иммунную систему через нативные иммунные клетки, в основном

с участием дендритных клеток [23, 28, 33, 51]. Эта особенность хорошо проиллюстрирована синергетическим эффектом МК на CD8-Т-клетки, во время которого МК индуцирует экспрессию молекул костимулятора в дендритных клетках. Кроме того, исследователи обнаружили, что МК стимулировала дендритные клетки и макрофаги для экспрессии костимулирующих молекул CD80 и CD86, тем самым повышая иммунный ответ CD8-Т-лимфоцитов. В соответствии с этим экспериментом Wang и соавт. [45] сообщили, что дендритные клеточные противоопухолевые вакцины, смешанные с МК, привели к меньшему росту опухоли, чем вакцины без МК у мышей, сталкивающихся с опухолевыми клетками. Они обнаружили, что МК повышает противоопухолевую активность вакцин на основе дендритных клеток через CD8-Т-лимфоциты и активацию естественных клеток-киллеров. Эти данные показывают, что МК играет вспомогательную роль в активации цитотоксичных Т-лимфоцитов, активируя антиген-представляющие клетки, такие как дендритные клетки. МК также косвенно вовлечена в процессы аллергизации. Kool и соавт. [19] продемонстрировали, что МК индуцировала активацию дендритной клетки (Ly6C CD11b) и тем самым способствовала Т-хелпер (Th)2 опосредованному клеточному иммунному ответу. Концентрация МК в бронхоальвеолярных лаважах мышей и человека была существенно увеличена при внутринозовой инъекции или вдыхании аллергенов (домашний пыльный клещ, рожь или береза). Этот эффект связан с ослабленным иммунным ответом клеток Th2, представленным снижением числа эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и уменьшением концентрации прото-2-цитокинов в гомогенатах легких. Молекулярный процесс, посредством которого МК стимулирует подмножество дендритных клеток (Ly6C CD11b), включает тирозинкиназу селезенки и фосфатидилинозитол-3-киназу, а не NLRP3. Еще одним эффектом МК на адаптивную иммунную систему является поляризация Th17 Т-клеток CD4. Нативные CD4-Т-клетки дифференцировались в сторону линии Th17 с дендритными клетками, обработанными МК, о чем свидетельствует увеличение производства IL-17A в супернатанте. Дифференциация клеток CD4-Т по отношению к линии Th17 была опосредована IL-1 / и IL-18, которые были произведены индуцированной МК активацией NLRP3-инфламмасом внутри дендритных клеток в присутствии NF-18. Кроме того, некоторые исследования показали, что МК непосредственно активирует Т-лимфоциты антиген-независимым образом. Эксперимент с использованием человеческих Т-клеток, выделенных из здо-

ровых образцов крови человека, показал, что МК не только увеличила экспрессию CD25 и секрецию NLRP3-инфламмасом, зависимую от IL-1, но также индуцировала пролиферацию Т-клеток [6]. Обобщая эти данные, становится очевидным, что МК вызывает изменения в иммунной системы, стимулируя дендритные клетки, макрофаги и Т-клетки. Учитывая, что биологическим последствием активации иммунной системы является воспаление, МК, очевидно, вносит вклад в его развитие через активацию иммунных клеток. Более того, провоспалительный характер МК в настоящее время признается во влиянии не только на иммунные клетки, но и на неиммунные клетки.

### **КАК МОЧЕВАЯ КИСЛОТА АКТИВИРУЕТ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ В ПОЧКАХ?**

Почки содержат несколько классов стационарных иммунных клеток, таких как дендритные клетки, макрофаги и лимфоциты, хотя эти клетки и составляют небольшую популяцию в нормальных почках [42]. При повреждении почек воспалительная реакция усиливается согласованным взаимодействием этих иммунных клеток с эндотелиальными, мезангиальными и тубулярными эпителиальными клетками (ТЭК), что приводит к мобилизации циркулирующих иммунных клеток. Далее описываются потенциальные механизмы, с помощью которых МК вовлекается в процесс воспаления в соответствии с отделами почек (сосудистым, гломерулярным и тубулоинтерстициальным) с акцентом на почечных паренхиматозных клетках.

#### **Сосудистое повреждение**

Почки поддерживают постоянное почечное давление через настройку сопротивления афферентных и эфферентных артериол в ответ на изменение давления крови и потока жидкости в канальцах. МК изменяет этот физиологический баланс, вызывая васкулопатию, характеризующуюся эндотелиальной дисфункцией, медиальным утолщением стенки и увеличением фильтрации макрофагов в сосудистую стенку [35], особенно в афферентных артериолах. Ренальные гемодинамические исследования у людей показывали, что уровни МК сыворотки положительно связаны с увеличением почечной сосудистой устойчивости и снижением почечного кровотока. Эта модель была воспроизведена в исследованиях нормальных и остаточных моделей почек, в которых было показано, что ГУ увеличивает сопротивление как афферентных, так и эфферентных артериол, с большим увеличением афферентной, чем эфферентной устойчивости [35]. Васкулопатия, вызванная МК, может быть объяснена прямым воздействием ее на эндотелиальные

клетки. В исследованиях *in vitro* эндотелиальных клеток, обработанных МК, было показано снижение пролиферации, уменьшение высвобождения оксида азота и увеличение адгезии к моноцитам. Активация РАС считается одной из основных причин васкулопатии, вызванной МК. ГУ увеличила экспрессию ренина в юктагломерулярных клетках и (про)экспрессии рецептора ренина в эндотелиальных клетках, уменьшая экспрессию синтазы-1 оксида азота в макулах [50]. Важно, что эналаприл и лозартан предотвратили развитие прегломерулярной артериолопатии в условиях спровоцированной ГУ крыс, не влияя при этом на давления крови. Еще один ключевой механизм, касающийся воздействия МК на эндотелиальные клетки, заключается в ее провоспалительном характере. МК индуцирует экспрессию или высвобождение высокоподвижной группы цитокинов и хемокинов, в том числе, С-реактивного белка, IL-6, IL-8, моноцитов, хемоктрактанта-1 (MCP-1) в эндотелиальных клетках и VSMCs [5]. МК также увеличивает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) в эндотелиальных клетках, облегчая адгезию макрофагов [5]. Выборочно следующие пути и молекулы были вовлечены в вызванные МК изменения в эндотелиальных клетках (p38 и ERK 1/2), NF-κB, ангиотензин-II, Толл-рецепторы (TLR)2, TLR4 и циклооксигеназу-2 [31, 50]. Эти результаты показывают, что МК играет вспомогательную роль в развитии сосудистого воспаления, а в дальнейшем способствует развитию эндотелиальной дисфункции и пролиферации.

#### Гломерулярное повреждение

Исследование образцов почечной биопсии человека показало, что ГУ является независимым фактором риска для сегментарного гломерулосклероза [7]. В образцах почек крыс ГУ также была связана с гломерулярной гипертрофией, в основном связанной с пролиферацией мезангиальных клеток, и гломерулосклерозом. В соответствии с этими изменениями исследования *in vitro* показали, что МК напрямую индуцировала пролиферацию клеток [21], механизмы пролиферации мезангиальных клеток, включают активацию простагландин – E-синтазы-1-производную простагландин E2 [21], мощного посредника воспаления и NADPH-оксидазу-активируемую активными формами кислорода. МК также индуцирует фенотипическое изменение мезангиальных клеток в антиген-представляющие клетки. Растворимая МК увеличила экспрессию антигена NLRP3, IL-1. Кроме того, кристаллы МК стимулировали экспрессию ICAM-1 в клетках человека и, таким образом, способствовали клеточной адгезии между клетками человека и моноцитами [22].

#### МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

Воспаление является основным патофизиологическим механизмом при остром повреждении почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП), включая метаболические заболевания, такие как диабетическая болезнь почек (ДБП). Хотя воспаление является ответом на повреждение и первоначально направлено на восстановление ткани, пролонгированное и нескоординированное воспаление способствует гломерулосклерозу и тубулинтерстициальному фиброзу. В этом контексте мы обсуждаем влияние МК на болезнь почек в данном разделе.

#### Мочевая кислота и воспаление при диабетической болезни почек

ДБП развивается у 20–40% пациентов с СД во всем мире, является ведущей причиной ХБП. Оптимизация гликемического контроля имеет важное значение для предотвращения развития ХБП, однако, не является достаточным для изменения общего клинического курса прогрессирования ХБП, так как имеет значение дополнительный патофизиологический фактор ХБП – воспаление, что доказано при проведении анализа биопсий диабетической почки человека, который показал, что это процесс, ассоциированный с воспалением, наиболее выраженным в тубулоинтерстициальном отделе и характеризующимся интерстициальной инфильтрацией макрофагами и активированными лимфоцитами. Имеются данные, продемонстрировавшие, что понижение уровней МК ингибиторами КО уменьшает макрофагальную инфильтрацию, а также тубулинтерстициальное воспаление в моделях диабетической почки [16]. Учитывая, что фиброз в почках является неизбежным последствием устойчивого воспаления, влияние на маркеры фиброза (трансформирующий фактор роста, коллаген и гладкий актин мышцы) с помощью ингибиторов ХО в моделях ДБП [16] является перспективным.

#### Мочевая кислота и воспаление при остром повреждении почек

ОПП развивается при воздействии различных вредных стимулов, таких как ишемия, нефротоксические вещества и образование кристаллов. Независимо от этиологии, повреждение почек следует за общим каскадом травм, характеризующихся гибелью нефронов и инфильтрацией иммунных клеток, что приводит к интерстициальному фиброзу. Предполагается, что МК может участвовать в данном процессе как через кристалл-зависимые и кристалл-независимые механизмы [10]. Острая уратная нефропатия является типичным примером ОПП, вызванного осаждением кристаллов МК, и обычно происходит при лизисе опухоли. Разрушение опухолевой ткани при химиотерапии вызыва-

ет высвобождение внутриклеточных нуклеотидов, которые впоследствии метаболизируются в МК печени. Соответственно уровни МК в сыворотке значительно повышаются, обычно до уровней 12 мг/дл, и увеличивается почечная экскреция МК, что приводит к ее кристаллизации внутри трубчатого люмена. Образование кристаллов МК вызывает обструкцию канальцев, а также оказывает прямое повреждение клеток нефрона. В дополнение к кристаллам мочевой кислоты растворимая МК также неблагоприятно воздействует на нефроны, как это было показано в экспериментальных моделях ОПП. В модели крыс с цисплатин-индуцированной ОПП ГУ выявлялась даже при концентрациях, которые не повышали внутрипочечное осаждение кристаллов. В частности, снижение уровня МК рекомбинантной уратной оксидазой (расбуриказа) и фебуксостатом улучшает функцию нефрона. Дополнительным эффектом фебуксостата в этом исследовании было и снижение ОС.

В мета-анализе обсервационных исследований показано, что у людей с ГУ более высокий уровень заболеваемости ОПП после коронарного вмешательства и контрастного воздействия в сравнении с лицами без ГУ [15, 49]. Кроме того, повышенные уровни МК были связаны с развитием ОПП после сердечно-сосудистых вмешательств. Относительно лечения ГУ мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний продемонстрировал, что профилактическое использование аллопуринола может уменьшить риск возникновения контрастно-индуцированного ОПП у пациентов после коронарной ангиографии [24]. Доказано, что МК может усилить ОПП даже при отсутствии кристаллообразования. Хитрая природа МК заключена в том, что низкие уровни МК в сыворотке могут также быть вредными для почек.

#### **Мочевая кислота и воспаление при ХБП**

Повышенные уровни цитокинов в плазме и интратубулярные инфильтрации макрофагов и Т-клеток представляют системную и локальную природу хронического воспаления при ХБП. Патологические механизмы, лежащие в основе ХБП, сложны и включают в себя неадекватную клеточную реакцию на повреждение [37]. Мышиные модели ХБП показали, что МК способствует этим патологическим процессам. В модели почек по сравнению с крысами с нормоурикемией гиперурикемические крысы показали более высокие уровни кровяного давления и протеинурии, гистологически связанные с большим гломерулосклерозом, интерстициальным фиброзом и васкулопатией [35].

Аллопуринол предотвратил развитие этих гистологических особенностей и ослабил тубулоинтерстициальную инфильтрацию клеток CD5 в модели

ХБП [35]. Аналогично в модели на крысах с хронической циклоспориновой нефропатией одновременное введение циклоспорина и оксоновой кислоты привело к увеличению макрофагальной инфильтрации, повреждению трубочек и осаждению коллагена по сравнению с циклоспорином [26]. В этих двух моделях ГУ оказывала дополнительное повреждение и, таким образом, смещала патологическую реакцию на повреждение в сторону повышенной инверсии и фиброза. Несколько клинических исследований показали, что увеличение интерстициальных макрофагов и посредников воспаления в плазме и моче тесно связано с быстрой потерей функции почек у пациентов с ХБП [29]. В свете этих наблюдений провоспалительные эффекты МК могут объяснить положительную связь ГУ с прогрессией ХБП, наблюдаемой в перспективных когортных исследованиях и мета-анализе [32, 40, 41].

Однако интервенционные исследования с ингибиторами ОС не всегда показывали одинаковые результаты при ХБП. В недавних перспективных рандомизированных исследованиях фебуксостат задержал ухудшение почечной функции в одном исследовании [18], в то время как тот же препарат не предотвратил ухудшение почечной функции в другом исследовании [17]. Это несоответствие не позволяет интерпретировать экспериментальные данные управления асимптоматической ГУ в клиническую практику [36]. Еще одно соображение при интерпретации интервенционных испытаний заключается в том, что оптимальный уровень сывороточной МК в настоящее время еще не установлен. Учитывая, что МК может действовать как антиоксидант, снижение ее уровня ниже определенной точки может быть вредным для почек. У пациентов с крайне низким уровнем содержания МК в сыворотке (0,8 мг/дл) также наблюдалась эндотелиальная дисфункция. Кроме того, кросс-секционные и перспективные когортные исследования показали, что гипоурикемия была связана с нарушением функции почек у населения в целом, предполагая, что низкие уровни МК могут увеличить развитие и прогрессирование ХБП. В настоящее время существует разрыв в знаниях между экспериментальными и клиническими исследованиями.

#### **ПЕРСПЕКТИВЫ**

Одной из основных трудностей исследований, связанных с МК, является отсутствие долгосрочной и стабильной гиперурикемической модели на животных. Поскольку у большинства млекопитающих, в том числе, крыс и мышей, конечным продуктом катаболизма пуринов является аллантоин, то ГУ у них обычно индуцируется оксоновой кислотой или добавлением в рацион питания

фруктозы. Предпринимались попытки разработки генетической мышинной модели, имитирующей ГУ человека, в том числе, с помощью технологии таргетирования эмбриональных стволовых клеток и истощением ксантиноредуктазы. Текущие клинические исследования оценивали влияние мочевыделительных кислотоуничтожающих агентов при болезни почек и не смогли показать направления влияния, предотвращающие прогрессирования.

Большая часть имеющихся знаний о биологической роли МК пришла из экспериментальных исследований, которые показали, что она вовлечена в активацию иммунной системы и воспаление. Однако перевод экспериментальных данных на клинические исследования не всегда прост. Является ли коррекция ГУ, необходимой у пациентов с болезнью почек, долгое время была спорным вопросом, в основном из-за дискордантных результатов в интервенционных испытаниях терапии понижения МК. Известно, что МК является обуюдоострым мечом в контексте здоровья человека, поскольку она обладает антиоксидантными и прооксидантными свойствами в зависимости от окружающей среды. Действительно, концепция «чем ниже, тем лучше» не подходит для МК, основанной на U-образной ассоциации МК с измеренным гломерулярным фиброзом и потерей функции почек [44]. Исходя из этой точки зрения, будущие исследования дадут четкие ответы на вопросы, касающиеся необходимости лечения асимптомной ГУ и уровня, до которого МК должны быть скорректированы в случае необходимости.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Asakawa S, Shibata S, Morimoto C et al. Podocyte injury and albuminuria in experimental hyperuricemic model rats. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 1–14, 2017. doi: 10.1155/2017/3759153
- Atukeren P. Novel Prospects in Oxidative and Nitrosative Stress. London: IntechOpen, 2018: 156. doi: 10.5772/intechopen.70102
- Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev* 2016; 1–9, 2016. doi: 10.1155/2016/5698931
- Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep* 7: 39884, 2017. doi: 10.1038/srep39884
- Cai W, Duan XM, Liu Y, Yu J et al. Uric Acid Induces Endothelial Dysfunction by Activating the HMGB1/RAGE Signaling Pathway. *Biomed Res Int* 2017;2017:4391920. doi: 10.1155/2017/4391920
- Eleftheriadis T, Pissas G, Sounidaki M et al. Urate crystals directly activate the T-cell receptor complex and induce T-cell proliferation. *Biomed Rep* 7: 365–369, 2017. doi: 10.3892/br.2017.960
- Fan S, Zhang P, Wang AY et al. Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. *BMC Nephrol* 2019 Mar 18;20(1):95. doi: 10.1186/s12882-019-1275-4
- Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS et al. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res* 2018 Mar 16;122(6):877–902. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311401
- Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 Dec;85(24):9748–9752. doi: 10.1073/pnas.85.24.9748
- Hahn K, Kanbay M, Lanaspas MA, Johnson RJ, Ejaz AA. Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review. *J Adv Res* 2017 Sep;8(5):529–536. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.006
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009 Jul;58(7):1668–1671. doi: 10.2337/db09-0014
- Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A et al. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2016 Jun;31(6):890–896. doi: 10.1093/ndt/gfv024
- Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, Shafiu M, Segal M, Glasscock RJ, Shimada M, Roncal C, Nakagawa T. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009 Feb;30(1):96–116. doi: 10.1210/er.2008-0033
- Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005 Jan;25(1):3–8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.002
- Kanbay M, Solak Y, Afsar B et al. Serum Uric Acid and Risk for Acute Kidney Injury Following Contrast. *Angiology* 2017 Feb;68(2):132–144. doi: 10.1177/0003319716644395
- Kim SM, Lee SH, Kim YG et al. Hyperuricemia-induced NLRP3 activation of macrophages contributes to the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015 May 1;308(9):F993–F1003. doi: 10.1152/ajprenal.00637.2014
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018 Dec;72(6):798–810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028
- Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Pre-Event Study. *Eur Heart J* 2019 Jun 7;40(22):1778–1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119
- Kool M, Willart MA, van Nimwegen M et al. An unexpected role for uric acid as an inducer of T helper 2 cell immunity to inhaled antigens and inflammatory mediator of allergic asthma. *Immunity* 2011 Apr 22;34(4):527–540. doi: 10.1016/j.immuni.2011.03.015
- Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 Jan;324(1):1–7. doi: 10.1124/jpet.107.129031
- Li S, Sun Z, Zhang Y, Ruan Y, Chen Q, Gong W, Yu J, Xia W, He JC, Huang S, Zhang A, Ding G, Jia Z. COX-2/mPGES-1/PGE2 cascade activation mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation. *Oncotarget* 2017 Feb 7;8(6):10185–10198. doi: 10.18632/oncotarget.14363
- Luo SF, Chin CY, Ho LJ, Tseng WY, Kuo CF, Lai JH. Monosodium urate crystals induced ICAM-1 expression and cell-cell adhesion in renal mesangial cells: Implications for the pathogenesis of gouty nephropathy. *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Feb;53(1):23–32. doi: 10.1016/j.jmii.2017.12.004
- Li LL, Ma YH, Bi YL, Sun FR et al. Serum Uric Acid May Aggravate Alzheimer's Disease Risk by Affecting Amyloidosis in Cognitively Intact Older Adults: The CABLE Study. *J Alzheimers Dis* 2021;81(1):389–401. doi: 10.3233/JAD-201192
- Ma G, Wang G, Xiao D, Teng W, Hui X, Ma G. Meta-analysis on allopurinol preventive intervention on contrast-induced acute kidney injury with random controlled trials: PRISMA. *Medicine (Baltimore)* 2019 Jun;98(25):e15962. doi: 10.1097/MD.00000000000015962
- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006 Mar 9;440(7081):237–241. doi: 10.1038/nature04516
- Mazzali M, Kim YG, Suga S et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2001 Apr 15;71(7):900–905. doi: 10.1097/00007890-200104150-00014
- Meneshian A, Bulkley GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. *Microcirculation* 2002 Jul;9(3):161–175. doi: 10.1038/sj.mn.7800136
- Mullan K, Cardwell CR, McGuinness B, Woodside JV, McKay GJ. Plasma Antioxidant Status in Patients with Alzheimer's Disease and Cognitively Intact Elderly: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *J Alzheimers Dis* 2018;62(1):305–317. doi: 10.3233/JAD-170758
- Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes. *Nat Med* 2019 May;25(5):805–813. doi: 10.1038/s41591-019-0415-5
- Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G et al. Elevated uric

acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008 Dec;19(12):2407–2413. doi: 10.1681/ASN.2008010080

31. Oğuz N, Kırca M, Çetin A et al. Effect of uric acid on inflammatory COX-2 and ROS pathways in vascular smooth muscle cells. *J Recept Signal Transduct Res* 2017 Oct;37(5):500–505. doi: 10.1080/10799893.2017.1360350

32. Oh TR, Choi HS, Kim CS et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep* 2019 Apr 30;9(1):6681. doi: 10.1038/s41598-019-43241-3

33. Qiao M, Chen C, Liang Y et al. The Influence of Serum Uric Acid Level on Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Biomed Res Int* 2021 Jun 2;2021:5525710. doi: 10.1155/2021/5525710

34. Sanchez-Lozada LG, Andres-Hernando A, Garcia-Arroyo FE et al. Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats. *J Biol Chem* 2019 Mar 15;294(11):4272–4281. doi: 10.1074/jbc.RA118.006158

35. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005 Jan;67(1):237–247. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x

36. Shin DH. To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract* 2019 Sep 30;38(3):257–259. doi: 10.23876/j.krcp.19.074

37. Strausser SA, Nakano D, Souma T. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition: insufficient cellular stress response. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018 Jul;27(4):314–322. doi: 10.1097/MNH.0000000000000424

38. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/ar1909

39. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 Sep 1;313(3):F826–F834. doi: 10.1152/ajprenal.00012.2017

40. Tsai CW, Chiu HT, Huang HC et al. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Feb 1;33(2):231–241. doi: 10.1093/ndt/gfx297

41. Choi WJ, Hong YA, Min JW, Koh ES, Kim HD, Ban TH, Kim YS, Kim YK, Shin SJ, Kim SY, Kim YO, Yang CW, Chang YK. The Serum Uric Acid Level Is Related to the More Severe Renal Histopathology of Female IgA Nephropathy Patients. *J Clin Med* 2021 Apr 27;10(9):1885. doi: 10.3390/jcm10091885

42. Turner JE, Becker M, Mittrücker HW, Panzer U. Tissue-Resident Lymphocytes in the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2018 Feb;29(2):389–399. doi: 10.1681/ASN.2017060599

43. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001 Jun 15;87(12):1411–1414. doi: 10.1016/s0002-9149(01)01566-1

44. Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, Nakatani S, Kurajoh M, Mori K, Uchida J, Emoto M, Nakatani T, Inaba M. U-shaped relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters in healthy subjects. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 Jun 1;312(6):F992–F997. doi: 10.1152/ajprenal.00645.2016

45. Wang Y, Ma X, Su C et al. Uric acid enhances the antitumor immunity of dendritic cell-based vaccine. *Sci Rep* 5, 16427 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep16427>

46. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008 Jun;19(6):1204–1211. doi: 10.1681/ASN.2007101075

47. Xiao J, Fu C, Zhang X et al. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells. *Mol Immunol* 2015 Aug;66(2):310–318. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.250

48. Xu L, Shi Y, Zhuang S, Liu N. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget* 2017 Aug 10;8(59):100852–100862. doi: 10.18632/oncotarget.20135

49. Xu X, Hu J, Song N et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2017 Jan 17;18(1):27. doi: 10.1186/s12882-016-0433-1

50. Yang X, Gu J, Lv H, Li H, Cheng Y, Liu Y, Jiang Y. Uric acid induced inflammatory responses in endothelial cells via up-regulating (pro) renin receptor. *Biomed Pharmacother* 2019 Jan;109:1163–1170.

doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.129

51. Yao C, Niu L, Fu Y, Zhu X, Yang J, Zhao P, Sun X, Ma Y, Li S, Li J. Cognition, motor symptoms, and glycolipid metabolism in Parkinson's disease with depressive symptoms. *J Neural Transm (Vienna)* 2022 Jun;129(5–6):563–573. doi: 10.1007/s00702-021-02437-6

#### Сведения об авторах:

Проф. Куницкая Наталья Александровна, д-р мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: (812) 303-50-00, e-mail: scvssd@yandex.ru. ORCID 0000-0001-6863-6898

Проф. Арьев Александр Леонидович, д-р мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: (812) 303-50-00, e-mail: alex.l.ariiev@gmail.com, ORCID 0000-0001-8754-2870

Доц. Кулаева Наталья Николаевна, канд. мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: (812) 303-50-00, e-mail: kulaevanat@mail.ru, ORCID 0000-0003-2704-679X

#### About the authors:

Prof. Natalia A. Kunitskaya, MD, PhD, DMedSci 191015, Russia, Saint Petersburg, Piskarevsky, 47, Federal State Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: (812) 303-50-00, e-mail: scvssd@yandex.ru. ORCID 0000-0001-6863-6898

Prof. Alexander L. Ariev, MD, PhD, DMedSci 191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41, Federal State Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: (812) 303-50-00, e-mail: alex.l.ariiev@gmail.com, ORCID 0000-0001-8754-2870

Associate prof. Natalia N. Kulaeva, MD, PhD, 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tel.: (812) 303-50-00, e-mail: kulaevanat@mail.ru, 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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 20.11.2022;  
одобрена после рецензирования 01.03.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 20.11.2022;  
approved after reviewing 01.03.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

## ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© К.С. Комиссаров, Д.Б. Нижегородова, Е.И. Минченко, В.С. Пилотович, М.М. Зафранская, 2023  
УДК 616.61-02 : 612.017.1

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-47-56

### РОЛЬ СЫВОРОТОЧНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА Е У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОГЛОБУЛИН А-НЕФРОПАТИЕЙ

*Кирилл Сергеевич Комиссаров<sup>1</sup>✉, Дарья Борисовна Нижегородова<sup>2</sup>,  
Елена Ивановна Минченко<sup>3</sup>, Валерий Станиславович Пилотович<sup>4</sup>,  
Марина Михайловна Зафранская<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Отдел нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> отдел иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> отделение нефрологии, 1-я Городская клиническая больница, г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>4</sup> кафедра урологии и нефрологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>5</sup> кафедра иммунологии, Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>1</sup> kirill\_ka@tut.by, <http://orcid.org/0000-0002-2648-0642>

<sup>2</sup> nzh@tut.by, <http://orcid.org/0000-0003-1633-7487>

<sup>3</sup> pilotovich@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8256-5889>

<sup>4</sup> elena\_nefro@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6268-7563>

<sup>5</sup> zafranskaya@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8739-8300>

#### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ** – определить частоту повышения уровня сывороточного иммуноглобулина Е (IgE) у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией (ИГАН) и установить его взаимосвязи с клинико-морфологическими, лабораторными проявлениями и течением заболевания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включили 47 пациентов с первичной ИГАН, возраст 32 (27 ÷ 39) года. Анализировали уровень суточной протеинурии (ПУ), гематурии, сывороточного креатинина, степень артериальной гипертензии (АГ), рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Концентрацию в крови общего IgE определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, а аллерген-специфических антител IgE к 57 аллергенам (бытовые, эпидермальные, грибковые, растительные, пищевые) с помощью коммерческого набора «EUROLINE Atopy Screen (IgE)» («Euroimmun», Германия). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ИГАН установлено превышение нормативного значения сывороточного общего IgE в 55 % случаев, концентрация 89,4 (47,5 ÷ 198,7) МЕ/мл, выявлена корреляция с СКФ ( $R=0,32$ ,  $p=0,02$ ) и креатинином ( $R=-0,40$ ,  $p=0,01$ ). У пациентов с повышенным уровнем IgE отмечено снижение частоты встречаемости АГ ( $p=0,01$ ), тубулярной атрофии и интерстициального фиброза (Т1) ( $p=0,03$ ). При проведении корреляционного анализа было установлено, что с увеличением концентрации IgE уменьшается выраженность эндотелиальной пролиферации ( $R=-0,40$ ,  $p=0,02$ ). Наибольшая распространенность среди всех аллергенов показана для специфических IgE к домашним бытовым клещам *Dermatophagoides farinae* (42,1 %), специфическая активность 31,4 (1,7 ÷ 71,3) у.е. отмечена к *Dermatophagoides pteronyssinus*. Установлена корреляционная зависимость между концентрацией IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* и ПУ ( $R=-0,51$ ,  $p=0,01$ ) и между количеством IgE к *Dermatophagoides farinae* и процентом полулуний ( $R=-0,55$ ,  $p=0,01$ ). Пятилетняя бессобытийная выживаемость в группе IgE в пределах нормы составила  $67 \pm 19\%$ , а в группе IgE выше нормы – 100 % ( $p=0,008$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наличие повышенной концентрации общего и специфического IgE свидетельствовало о более благоприятном течении ИГАН.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин А-нефропатия, иммуноглобулин Е, прогноз, латентная сенсibilизация, клиническая проявления, морфология

**Источник финансирования.** Исследования проведены в рамках гранта №20192184 Министерства здравоохранения Республики Беларусь

**Для цитирования:** Комиссаров К.С., Нижегородова Д.Б., Минченко Е.И., Пилотович В.С., Зафранская М.М. Роль сывороточного иммуноглобулина Е у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией. *Нефрология* 2023;27(2):47-56. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-47-56

### THE ROLE OF SERUM IMMUNOGLOBULIN E IN PATIENTS WITH IMMUNOGLOBULIN A-NEPHROPATHY

*Kirill S. Komissarov<sup>1</sup>✉, Darya B. Nizheharodava<sup>2</sup>, Elena I. Minchenko<sup>3</sup>,  
Valery S. Pilotovich<sup>4</sup>, Marina M. Zafranskaya<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Department of Nephrology, Renal Replacement Therapy and Kidney Transplantation, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup> Department of Immunology and Biomedical Technologies of the Research Laboratory, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>3</sup> Unit of Nephrology, 1st City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>4</sup> Department of Urology and Nephrology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>5</sup> Department of Immunology, International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>1</sup> kirill\_ka@tut.by, <http://orcid.org/0000-0002-2648-0642>

<sup>2</sup> nzh@tut.by, <http://orcid.org/0000-0003-1633-7487>

<sup>3</sup> pilotovich@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8256-5889>

<sup>4</sup> elena\_nefro@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6268-7563>

<sup>5</sup> zafranskaya@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8739-8300>

## ABSTRACT

**THE AIM.** To determine the frequency of elevated serum immunoglobulin E (IgE) levels in patients with immunoglobulin A nephropathy (IGAN) and to establish its relation to clinical and morphological, laboratory manifestations and disease course.

**PATIENTS AND METHODS.** The study enrolled 47 patients with primary IGAN, age 32 (27 ÷ 39) years. Daily proteinuria (PU), hematuria, serum creatinine, degree of arterial hypertension (AH) and glomerular filtration rate (GFR) were analyzed. Blood concentration of total IgE was determined by enzyme immunoassay, and allergen-specific IgE antibodies to 57 allergens (domestic, epidermal, fungal, vegetable, food) using a commercial kit "EUROLINE Atopy Screen (IgE)" ("Euroimmun", Germany).

**RESULTS.** In patients with IGAN, serum total IgE was found to exceed the normal value in 55 % of cases, with a concentration of 89.4 (47.5 ÷ 198.7) IU/ml and correlation with GFR ( $R=0.32$ ,  $p=0.02$ ) and creatinine ( $R=-0.40$ ,  $p=0.01$ ) was detected. Patients with elevated IgE levels showed a reduced incidence of AH ( $p=0.01$ ), tubular atrophy and interstitial fibrosis (T1) ( $p=0.03$ ). A correlation analysis revealed that the severity of endothelial proliferation decreased with increasing IgE concentration ( $R=-0.40$ ,  $p=0.02$ ). The highest prevalence among allergens was shown for specific IgE to domestic mites *Dermatophagoides farinae* (42,1 %), specific activity of 31,4 (1,7 ÷ 71,3) u.u. was noted to *Dermatophagoides pteronyssinus*. There was a correlation between IgE concentration to *Dermatophagoides pteronyssinus* and PU ( $R=-0.51$ ,  $p=0.01$ ) and between the amount of IgE to *Dermatophagoides farinae* and the percentage of half moon ( $R=-0.55$ ,  $p=0.01$ ). The five-year event-free survival rate was  $67 \pm 19$  % in the IgE group within normal limits and 100 % in the IgE group above normal limits ( $p=0.008$ ). **CONCLUSION.** The presence of elevated concentrations of total and specific IgE indicated a more favourable course of IGAN.

**Keywords:** immunoglobulin A-nephropathy, immunoglobulin E, prognosis, latent sensitization, clinical manifestations, morphology

**For citation:** Komissarov K.S., Nizheharodava D.B., Minchenko E.I., Pilotovich V.S., Zafranskaya M.M. The role of serum immunoglobulin e in patients with immunoglobulin A-nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):47-56. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-47-56

## ВВЕДЕНИЕ

Иммуноглобулин А-нефропатия (ИГАН) представляет собой наиболее частый вариант первичного хронического гломерулонефрита, иммунопатогенез которого характеризуется дисбалансом между антигенной реактивностью и иммунологической толерантностью, что приводит к нарушению дифференцировки Т-лимфоцитов, изменению трансдукции сигнала в В-клетках и развитию иммунокомплексного воспаления [1]. В клинических наблюдениях показано, что при ИГАН отмечается преимущественно повышенная активация Т-хелперов 2-го типа, которые ответственны за избыточный синтез агалактозилированной формы иммуноглобулина класса А (IgA) изотипа 1, участвующей в образовании циркулирующих иммунных комплексов. Последние характеризуются повышенным сродством к мезангиальным клеткам, при взаимодействии с которыми возникают воспалительные и фибротические изменения в почечном клубочке [2]. Однако, наряду с высоким уровнем IgA, некоторыми авторами выявлено повышение уровня иммуноглобулина класса Е (IgE) в сыворотке пациентов с ИГАН, а также описана

его возможная прогностическая значимость неблагоприятного течения и резистентности к лечению некоторых гломерулярных болезней [3–6]. Кроме того, существуют немногочисленные свидетельства развития атопических заболеваний у пациентов с ИГАН и наблюдаются случаи пищевой аллергии [7]. При этом роль IgE в развитии и прогрессировании ИГАН, как и аллерген-специфический профиль антител, остаются до конца не изученными.

Целью исследования являлось определение частоты повышения уровня сывороточного IgE у пациентов с ИГАН и установление его взаимосвязи с клинико-морфологическими и лабораторными проявлениями и течением болезни.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. В исследование вошли 47 пациентов с ИГАН, которым в период с 2012 по 2021 г. выполнена чрескожная пункционная нефробиопсия (НБ) в отделении нефрологии и гемодиализа ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантации и

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИГАН на момент выполнения НБ**  
**Clinical and demographic characteristics of patients with IgAN at the time of NB**

| Наименование показателя  | Пациенты с ИГАН  |
|--------------------------|------------------|
| Пол, М/Ж                 | 29/18            |
| Возраст, лет             | 32 (27÷39)       |
| СКФ, мл/мин              | 77,0 (61,5÷96,5) |
| САД, мм рт. ст.          | 130 (120÷140)    |
| ДАД, мм рт. ст.          | 80 (80÷90)       |
| ПУ, мг/сут               | 1112 (500÷2000)  |
| Креатинин, мкмоль/л      | 88 (78÷110)      |
| Гематурия, клеток в п/зр | 18 (8÷30)        |

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПУ – протеинурия.

Note. GFR – glomerular filtration rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; PU – proteinuria.

гематологии» г. Минска и отделении нефрологии УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Основаниями для включения в исследование являлись возраст старше 18 и до 65 лет, способность пациента дать информированное согласие, расчётная СКФ выше 30 мл/мин. Критерии исключения из дальнейшего анализа: отрицательный тест на беременность, отсутствие в анамнезе онкологического заболевания, трансплантации органов или костного мозга, развернутый нефротический синдром, участие в другом клиническом исследовании, вторичные формы ИГАН, сахарный диабет, тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз более 50 % кортикальной зоны – гистопатологический критерий «Т2» Оксфордской классификации ИГАН (MEST-C).

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИГАН на момент выполнения НБ представлена в таблице 1. У пациентов изучались клинические данные, включавшие пол, возраст, семейный анамнез болезней почек, цифры систолического (САД) и диастолического ар-

териального давления (ДАД), а также наличие АГ, которой считалось повышение цифр выше 140/90 мм рт. ст. или требующей назначения гипотензивной терапии. Проводился анализ следующих лабораторных тестов: суточная ПУ, гематурия, измеренная как число эритроцитов в поле зрения при большом увеличении микроскопа (п/зр), сывороточный креатинин, уровень общего белка крови и мочевой кислоты. Величина почечной функции оценивалась по уровню СКФ, полученной расчетным методом с использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [8].

Все пациенты опрашивались на наличие атопических нарушений в анамнезе. К атопическим нарушениям, согласно классификации Саарине-на, относили следующие клинические состояния: атопический дерматит, случай пищевой аллергии, который проявлялся либо кожной сыпью, либо диспепсическим синдромом, бронхиальная астма, случай бронхиальной обструкции в ответ на контакт с пылью растений или шерстью животных, или при инфекции дыхательных путей, риноконъюнктивальный синдром во время сезона цветения растений, комбинация различных состояний [9]. У трех включенных в исследование в анамнезе отмечены признаки атопии: аллергический ринит (n=1) и бронхиальная астма (n=2), которые находились в стадии ремиссии и не требовали патогенетического лечения.

Диагноз ИГАН выставлялся на основании гистологического исследования с использованием дополненной Оксфордской классификации MEST-C при выполнении стандартных окрасок (гематоксилин-эозин, реактив Шиффа, трехцветная окраска по Массону, конго красный, серебряные по Джонсу) и иммунофлюоресцентного исследования для выявления иммуноглобулинов классов G, A, M, фибриногена, компонентов компонента C3 и C1q, каппа- и лямбда-компонентами легких цепей (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Daco, Denmark) [10]. Распределение встречаемости гистопатологических критериев Оксфордской классификации представлено в таблице 2.

Протокол клинического исследования, а также форма информированного согласия утверждались Локальными независимыми этическими комитетами вышеуказанных лечебных учреждений г. Минска.

Группу сравнения составили 18 здоровых доноров, их них 9 мужчин и 9 женщин, медиана возраста – 40,0 (36,0 ÷ 45,0) лет.

Концентрацию общего IgE определяли в сыворотке крови обследуемых групп методом твер-

Таблица 2 / Table 2

**Гистопатологические критерии Оксфордской классификации в исследуемой группе пациентов с ИГАН**

**Histopathological criteria of the Oxford classification in the study group of patients with IgAN**

| M1, n (%) | E1, n (%) | S1, n (%) | T1, n (%) | C1, n (%) |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 42 (89,4) | 15 (31,9) | 37 (78,7) | 11 (23,4) | 17 (36,1) |

Примечание. М – мезангиальная пролиферация, Е – эндотелиальная пролиферация, S – сегментарный гломерулосклероз, Т – тубулярная атрофия, С – наличие полулуний, n – количество пациентов, у которых выявлены указанные изменения.

Note. M – mesangial proliferation, E – endothelial proliferation, S – segmental glomerulosclerosis, T – tubular atrophy, C – presence of crescents, n – number of patients with these changes.

дофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя с использованием коммерческого набора: «IgE общий-ИФА-БЕСТ» (А-8660, Вектор-Бест, РФ). Результаты регистрировали на спектрофотометре Ф300 («Витязь», Республика Беларусь) при длине волны  $\lambda=450$  нм. Чувствительность набора составляла 2,5 МЕ/мл. За нормативные значения принимались концентрации IgE в диапазоне 0–25 МЕ/мл.

Количественное определение в сыворотке крови аллерген-специфических антител IgE к 57 аллергенам: панель бытовых (домашняя пыль, таракан, яд осы, яд пчелы, *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus*), эпидермальных (лошадь, собака, кот), грибковых (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*), растительных (латекс, подорожник, полынь, амброзия, кипарис, дуб, орешник, береза, ольха, рожь, тимopheевка, ежа обыкновенная, душистый колосок) и пищевых аллергенов (абрикос, киви, яблоко, миндаль, фундук, арахис, кунжут, соя, рис, ржаная мука, пшеничная мука, пекарские дрожжи, баранина, говядина, казеин,  $\beta$ -лактоглобулин,  $\alpha$ -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин, креветка, краб, треска, коровье молоко, яичный желток, яичный белок, сельдерей, картофель, морковь, томат) проводили с использованием коммерческого набора «EUROLINE Atopy Screen (IgE)» («Euroimmun», Германия) согласно инструкции производителя. Результаты оценивали путем определения интенсивности окрашивания положительной реакции связывания аллерген-специфического IgE с соответствующим аллергеном на стрип-полоске (рисунок 1) по 6-балльной шкале: 0 баллов (<0,35

МЕ/мл); 1 балл (0,35–0,70 МЕ/мл); 2 балла (0,70–3,50 МЕ/мл); 3 балла (3,50–17,50 МЕ/мл); 4 балла (17,50–50,00 МЕ/мл); 5 баллов (50,00–100,00 МЕ/мл); 6 баллов ( $\geq 100,00$  МЕ/мл) и последующим расчетом концентрации специфического IgE с использованием программного обеспечения «EURO Line Scan» («Euroimmune», Германия).

Коэффициент специфической активности IgE (k) для каждого аллергена рассчитывали по формуле:

$$k = (sIgE/IgE) \times 100,$$

где sIgE – концентрация аллерген-специфического IgE, IgE – концентрация общего IgE.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me (Q25–Q75). Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Сравнение групп и определение достоверности различий осуществляли непараметрическим U-критерием Манна–Уитни для независимых переменных. Корреляционный анализ выполняли по Спирмену с определением рангового коэффициента корреляции (R). Для определения 5-летней бессобытийной выживаемости почечной функции использовалась оценка Каплан–Майера. Статистически значимые различия определяли при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ИГАН установлено превышение уровня нормативного значения сывороточного общего IgE в 55 % случаев (см. рисунок 1А), концентрация которого составила 89,4 (47,5 ÷ 198,7) МЕ/мл, что статистически значимо превышало аналогичный показатель в контрольной группе

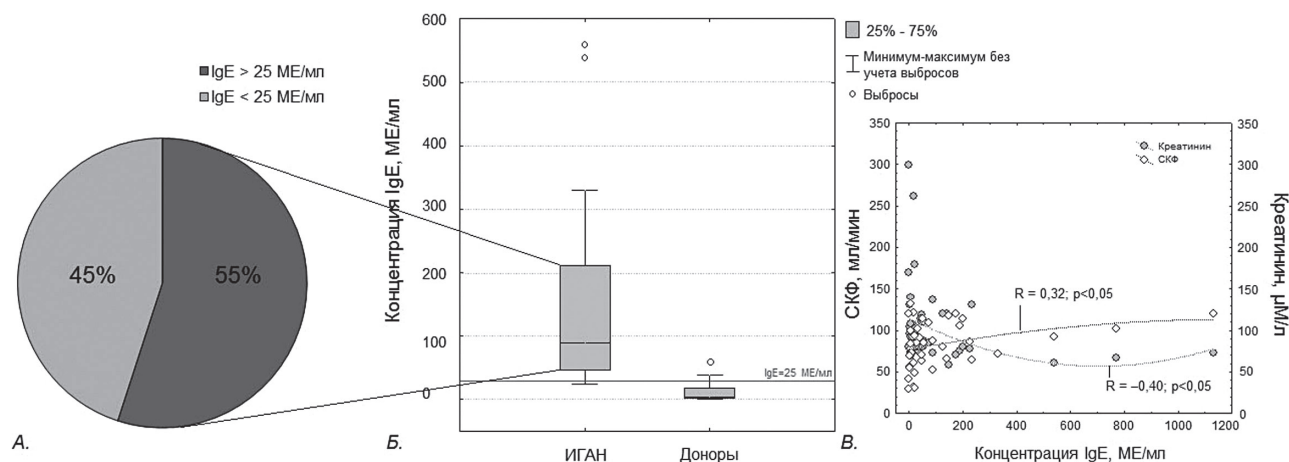


Рисунок 1. Сывороточный общий IgE у пациентов с ИГАН: А – частота случаев превышения нормативных значений IgE (>25МЕ/мл); Б – концентрация общего IgE, превышающего нормативные значения, в сыворотке пациентов с ИГАН и здоровых доноров; В – корреляция уровня общего IgE с СКФ и креатинином у пациентов с ИГАН.

Figure 1. Serum total IgE in patients with IgAN: А – the frequency of IgE normative values exceeding cases (> 25 IU / ml); Б – concentration of total IgE, exceeding the normative values, in the serum of patients with IgAN and healthy donors; В – correlation of total IgE level with GFR and creatinine in patients with IgAN.

Таблица 3 / Table 3

### Клинико-лабораторные показатели пациентов с ИГАН в зависимости от величины сывороточного IgE

#### Clinical and laboratory parameters of patients with IgAN depending on the value of serum IgE

| Показатели            | Пациенты с ИГАН,<br>n=47 | Пациенты с ИГАН с уровнем IgE<br>0–25 МЕ/мл, n=23 | Пациенты с ИГАН с уровнем<br>IgE ≥25 МЕ/мл, n=24 | p       |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------|
| IgE, МЕ/мл            | 25,1 (7,4÷89,4)          | 7,45 (2,4÷16,4)                                   | 89,5 (46,6÷211,3)                                | 0,00001 |
| Возраст, лет          | 32 (27÷39)               | 33 (26÷43)                                        | 32 (27÷36)                                       | 0,80    |
| Мужской пол, n (%)    | 22 (46,8)                | 13 (56)                                           | 16 (66,6)                                        | 0,10    |
| ПУ, мг/сут            | 1112 (500÷2000)          | 1360 (500÷2400)                                   | 955 (430÷1750)                                   | 0,25    |
| Креатинин, мкмоль/л   | 88 (78÷110)              | 100 (84÷130)                                      | 80,5 (74÷101,5)                                  | 0,03    |
| СКФ, мл/мин           | 83 (63÷102)              | 72 (55÷92)                                        | 91,5 (71÷109,5)                                  | 0,02    |
| Гематурия, эр. в п/зр | 18 (8÷30)                | 18 (10÷30)                                        | 16 (3÷33)                                        | 0,53    |
| САД, мм рт. ст.       | 130 (120÷140)            | 130 (125÷140)                                     | 120 (115÷135)                                    | 0,04    |
| ДАД, мм рт. ст.       | 80 (80÷90)               | 80 (80÷90)                                        | 80 (72÷90)                                       | 0,24    |
| АГ, %                 | 29 (61,7)                | 13 (56,2)                                         | 9 (37,5)                                         | 0,01    |

(см. рисунок 1Б) и коррелировало с СКФ ( $R=0,32$ ,  $p=0,02$ ) и креатинином ( $R=-0,40$ ,  $p=0,01$ ) (см. рисунок 1В).

Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в половозрастных характеристиках в зависимости от уровня сывороточного общего IgE (таблица 3). Группа с повышенной концентрацией IgE характеризовалась снижением величины сывороточного креатинина ( $p=0,03$ ) и САД ( $p=0,04$ ), а также более высоким уровнем СКФ ( $p=0,02$ ) и частотой встречаемости АГ ( $p=0,01$ ) по сравнению с пациентами, у которых концентрация IgE находилась в пределах нормативных значений и составила 7,4 ( $2,4 \div 16,4$ ) МЕ/мл. Кроме того, в данной группе отмечалась тенденция к снижению уровня ПУ и гематурии, что свидетельствует о легком варианте течения

гломерулонефрита у пациентов с повышенной концентрацией IgE (см. таблицу 3).

Оценка гистологических изменений почечной ткани, согласно Оксфордской классификации, показала, что частота встречаемости пролиферативных гистопатологических нарушений (M1, E1, C1), характерных для острых иммуновоспалительных реакций, была ниже в группе пациентов с высокой сывороточной концентрацией IgE, что сопровождалось достоверно меньшим процентом тубулярной атрофии и интерстициального фиброза (T1) ( $p=0,03$ ; рисунок 2).

Проведенный корреляционный анализ общего сывороточного IgE с гистологическими критериями Оксфордской классификации выявил, что с увеличением концентрации IgE уменьшается выраженность эндотелиальной пролиферации ( $R=-0,40$ ,  $p=0,02$ ).

В связи с установленной высокой частотой повышения концентрации общего IgE относительно нормативных показателей в сыворотке пациентов с ИГАН проведено исследование аллерген-специфических антител IgE к 57 аллергенам (панель бытовых, эпидермальных, грибковых, растительных и пищевых аллергенов). На рисунке 3 представлены частота выявления аллерген-специфических IgE, их концентрация и специфическая активность (k) в сыворотке пациентов с ИГАН. Наибольшая частота встречаемости среди всех аллергенов показана для специфических IgE к домашним бытовым клещам *Dermatophagoides farinae* (42,1 %). При этом у 62,5% пациентов, имеющих IgE к домашним бытовым клещам *Dermatophagoides farinae*, обнаруживались также IgE к домашним бытовым клещам *Dermatophagoides pteronyssinus*, специфическая активность которых (k) являлась наибольшей среди всех аллергенов и составила

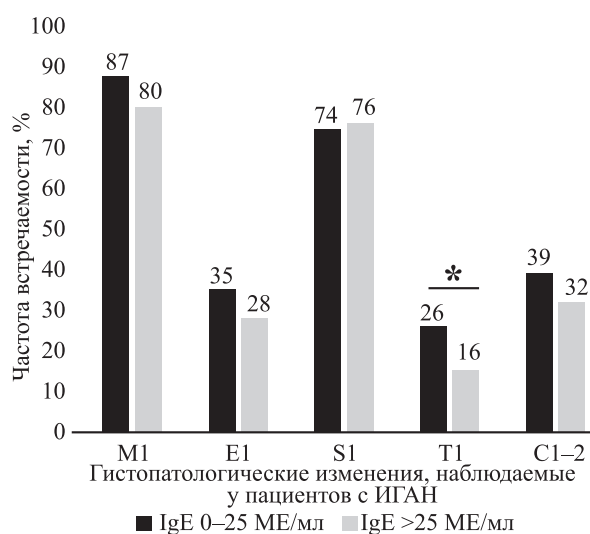


Рисунок 2. Гистологические повреждения согласно Оксфордской классификации у пациентов с нормальным и повышенным уровнем IgE. \* Статистически значимые различия с уровнем  $p=0,03$ .

Figure 2. Histological lesions according to the Oxford classification in patients with normal and elevated IgE levels. \* Statistically significant differences with  $p=0,03$ .

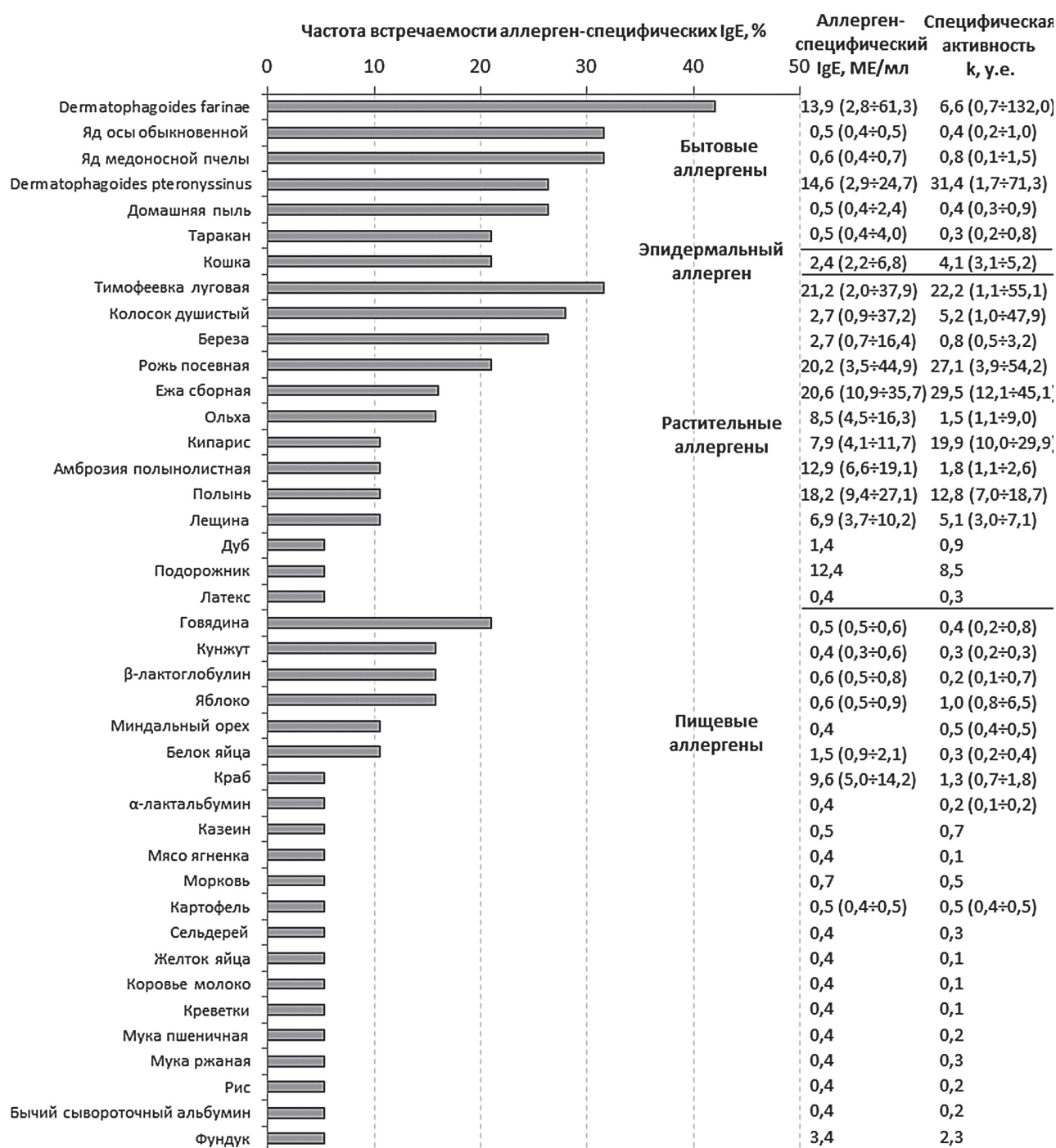


Рисунок 3. Частота выявления аллерген-специфических IgE (%), их концентрация (МЕ/мл) и специфическая активность (у.е.) в сыворотке крови пациентов с ИГАН.

Figure 3. The frequency of allergen-specific IgE (%), their concentration (IU/ml) and specific activity (c.u.) in the serum of patients with IgAN.

31,4 (1,7 ÷ 71,3) у.е., несмотря на более низкую частоту встречаемости (26,3 %) среди всех пациентов с ИГАН (см. рисунок 3).

Среди растительных аллергенов наибольшая частота выявления у пациентов с ИГАН регистрировалась на тимopheевку луговую (31,6%), колосок душистый (28,0 %) и березу (26,3 %). Среди эпидермальных аллергенов определялся только специфический IgE к кошачьему аллергену (21,1 %). Пищевые аллергены выявлялись в наи-

меньшем количестве (от 5,3 до 21,1 %), в то время как реакция на грибковые аллергены отсутствовала у всех пациентов с ИГАН (см. рисунок 3).

В связи с тем, что у пациентов с ИГАН доминирующими аллергенами явились *Dermatophagoides farinae* и *Dermatophagoides pteronyssinus*, проведена сравнительная характеристика клинкоморфологических показателей в зависимости от наличия или отсутствия специфических IgE к данным аллергенам, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 / Table 4

**Коэффициенты корреляции (R) клинико-морфологических показателей с концентрацией специфического IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae***

**Correlation coefficients (R) of clinical and morphological parameters with the concentration of specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae***

| Клинико-морфологические показатели                       | Специфический IgE                     |                                 |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
|                                                          | <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> | <i>Dermatophagoides farinae</i> |
| Мезангиальная пролиферация (М)                           | n.s.                                  | n.s.                            |
| Эндотелиальная пролиферация (Е)                          | n.s.                                  | n.s.                            |
| Сегментарный склероз (S)                                 | n.s.                                  | n.s.                            |
| Атрофия почечных канальцев, интерстициальный склероз (Т) | n.s.                                  | n.s.                            |
| Полулуния (С)                                            | n.s.                                  | R = -0,55*                      |
| Суточная протеинурия                                     | R = -0,51*                            | R = -0,41 p=0,07                |
| Креатинин                                                | n.s.                                  | n.s.                            |
| СКФ                                                      | n.s.                                  | n.s.                            |
| Гематурия                                                | n.s.                                  | R = -0,41 p=0,07                |
| IgE                                                      | n.s.                                  | n.s.                            |

Примечание. Уровень статистически значимых различий: \* p<0,01; n.s. статистически значимые различия отсутствуют.

Note. Level of statistically significant differences: \* p<0.01; n.s. there are no statistically significant differences.

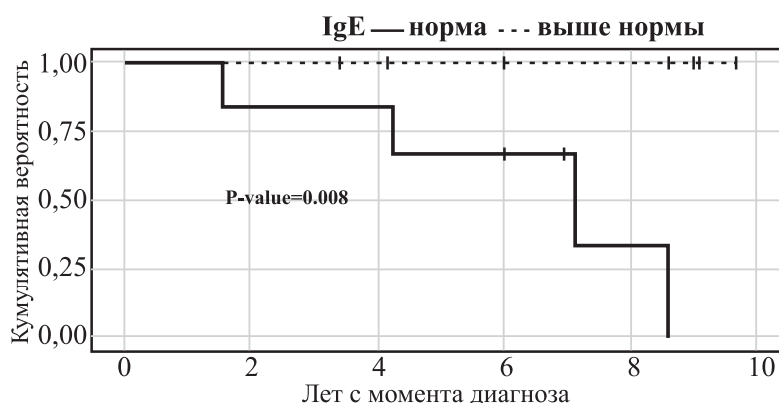


Рисунок 4. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (%) у пациентов с ИГАН в зависимости от величины сывороточного IgE.

Figure 4. Five-year event-free survival (%) in patients with IgAN, depending on the value of serum IgE.

Показано, что с увеличением количества специфических IgE к домашним бытовым клещам наблюдалось снижение суточной протеинурии ( $R=-0,51$ ,  $p=0,01$  и  $R=-0,41$ ,  $p=0,07$  соответственно, *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*). Кроме того, концентрация специфического IgE к домашнему бытовому клещу *Dermatophagoides farinae* обратно пропорционально зависела от количества полулуний ( $R=-0,55$ ,  $p=0,01$ ) и гематурии ( $R=-0,41$ ,  $p=0,07$ ).

Анализ представленных результатов показал, что наличие повышенной концентрации общего IgE и специфического IgE к *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* свиде-

тельствовало о латентном течении ИГАН в связи с отрицательной направленностью корреляционной связи между величинами вышеуказанных вариантов иммуноглобулинов и уровнем ПУ более 1 г/сут – суррогатного маркера прогрессирования хронической болезни почек, а также количества клеточных полулуний – гистопатологического признака быстро прогрессирующего течения гломерулонефрита.

Ретроспективно 13 пациентам с ИГАН, у которых медиана наблюдения составила 8,5 лет, определен уровень сывороточного общего IgE. Пятилетняя бессобытийная (без почечно-заместительной терапии) выживаемость –  $83\pm 11\%$ , при этом в группе IgE в пределах нормы – пятилетняя бессобытийная выживаемость составила  $67\pm 19\%$ , а в группе IgE выше нормы – 100% (т.е. событий не было). Различия в выживаемости в группе с высоким IgE было статистически значимо выше, чем в группе с нормальным IgE,  $p=0,008$  (рисунок 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

IgE представляет собой гуморальный фактор специфического иммунитета, основная функция которого заключается в реализации противоаллергической и противопаразитарной защиты организма. Классический путь переключения продукции синтеза иммуноглобулинов на класс E в плазматических клетках происходит после поглощения аллергена дендритными клетками и презентации его детерминанты Т-хелперам, которые под действием ИЛ-4 дифференцируются в Т-хелперы 2-го класса и способствуют Т-зависимой В-клеточной стимуляции. Под влиянием ИЛ-4 и ИЛ-13 в плазматических клетках происходят реанжировка локусов генов и синтез IgE.

Отличительной особенностью данного иммуноглобулина является удлинённый Fc-фрагмент, состоящий из 3 высокоаффинных доменов, что обуславливает его способность фиксироваться на мембране клеток [4, 11]. При этом IgE связывается не только с тучными клетками и базофилами посредством высокоаффинного рецептора FcεRI, ответственного за развитие патохимической стадии аллергических реакций, но также с низкоаф-

финным рецептором FcεRII или CD23 на тромбоцитах и клетках воспалительных инфильтратов, включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки [12]. Это обеспечивает участие IgE в развитии иммунологических реакций, связанных не только с атопией, и может объяснять повышение сывороточного уровня IgE при различных аутоиммунных, воспалительных и генетических болезнях [13–15].

Рядом авторов предполагается роль IgE-медиаторной гиперчувствительности I типа в патогенезе гломерулонефритов посредством выявления высоких уровней сывороточного IgE и его депозитов в почках [16, 17]. Повышение IgE в сыворотке крови отмечено в 50–70% случаев нефротического синдрома, вызванного нефропатией минимальных изменений, иммуноглобулин М-нефропатией и фокально-сегментарным гломерулосклерозом [18], что позволило исследователям сделать вывод об ассоциации между данными формами нефритов и гиперчувствительностью. Роль IgE заключалась в стимулировании высвобождения вазоактивных медиаторов из тучных клеток, взаимодействие с макрофагами приводило к повышенной проницаемости капиллярных петлей клубочка и увеличению уровня ПУ. Активированные IgE-базофилы начинали секретировать тромбоцит-активирующий фактор, который способствовал избыточной агрегации тромбоцитов и повышению сосудистой проницаемости. Увеличение IgE при невоспалительных нефропатиях объяснялось наличием дефекта регуляторов секреции IgE, предположительно, регуляторных Т-лимфоцитов, а также могло свидетельствовать о часто рецидивирующей форме течения болезни или развитии стероид-резистентности [19].

Оценка уровня IgE в крови при ИГАН изучена недостаточно. По данным J.C. Davin и соавт., повышенная концентрация IgE у пациентов с ИГАН наблюдалась в 44% случаев [20]. В настоящее время существуют две гипотезы, способные частично объяснить причины повышения IgE при ИГАН: гигиеническая гипотеза и гипотеза аутоаллергии. Согласно гигиенической гипотезе, недостаточная антигенная стимуляция иммунной системы в результате улучшения качества жизни может являться одним из основных факторов ранней (в течение первых 5 лет жизни) поляризации Т-лимфоцитов в Т-хелперы 2-го типа. Это впоследствии определяет предрасположенность к развитию аллергических реакций и аутоиммунной патологии с преимущественной активацией гуморального звена иммунитета, в том числе, характерной для ИГАН [2]. Наряду с этим, согласно

гипотезе «аутоаллергии», в силу высокой кросс-реактивности IgE способен распознавать не только экзогенные аллергены, но и эндогенные молекулы («аутоаллергены»), инициируя при этом IgE-опосредованные аутоиммунные реакции [21], что, в частности, наблюдается при системной красной волчанке (или люпус-нефрите) [22].

В клинических наблюдениях причиной повышения уровня IgE в крови, главным образом, указывали гиперчувствительность к пищевым белкам. Китайскими учеными показана взаимосвязь между 6 наиболее распространёнными аллергенами пищи (глютен, казеин, куриный блок, и др.) и развитием ИГАН [23].

В нашем исследовании гипериммуноглобулинемия E наблюдалась в 55% случаев, при этом амнестически только у 6,2% наблюдаемых встречались атопические заболевания. Проведенное тестирование на наличие аллерген-специфических антител класса IgE выявило 65,7% пациентов с наличием латентной сенсibilизация к различным вариантам бытовых аллергенов. При этом наибольшая частота выявляемости регистрировалась к бытовым антигенам домашних клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* – 29 и 43% соответственно (см. таблицу 4). В свою очередь, по результатам многоцентрового европейского исследования медиана распространённости латентной сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*) составила 21,7%, а по данным российского наблюдения за жителями Московской области в возрасте от 2 до 21 года была 12%, для которой характерно отсутствие клинических проявлений атопии, но имеется перестройка иммунологического статуса в сторону Th2-фенотипа, характерного для ИГАН [24, 25].

В противоположность имеющимся литературным источникам в данной работе у пациентов с высоким уровнем сывороточного IgE наблюдалось более легкое течение ИГАН, что дает основание использовать IgE не только как предиктор прогрессирования болезни, но и как биомаркер иного типа течения заболевания [4, 23]. Известно, что IgE, преимущественно, мукозальный иммуноглобулин и, наряду с IgA, принимает участие в абсорбции мукозальных антигенов, тем самым защищая от аутоиммунизации в физиологических условиях. Недостаточная элиминация антигенов в области слизистых оболочек организма может привести к индукции аутоиммунного ответа за счет стимуляции аутореактивных лимфоцитов в результате следующих механизмов: молекуляр-

ной мимикрии; инициации формирования иммунных комплексов; суперантиген-индуцированной поликлональной активации лимфоцитов; дисрегуляции идиотипической сети; абберантной экспрессии МНС II класса [13]. Одним из предполагаемых молекулярно-клеточных механизмов позитивного влияния IgE на течение заболевания является активация регуляторных Т-лимфоцитов посредством поддержания выживаемости тучных клеток, которые активно участвуют в формировании периферической толерантности [26]. Это объясняет выявленную в данном исследовании обратную корреляцию высоких уровней общего и аллерген-специфического IgE с морфологическими маркерами неблагоприятного течения ИГАН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск новых биомаркеров, позволяющих с высокой степенью точности поставить диагноз и мониторировать скорость прогрессирования, является одной из важных проблем современной нефрологии. Полученные результаты позволяют выделить группу пациентов с ИГАН, у которых имеется латентное повышение IgE, при этом клинические проявления этого гломерулонефрита носят более мягкий и медленно прогрессирующий характер, чем у лиц с нормальным уровнем IgE, что в дальнейшем потребует рассмотрения индивидуализации этиопатогенетического лечения с учетом основных особенностей состояния иммунной системы.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Tang Y, He H, Hu P, Xu X. T lymphocytes in IgA nephropathy. *Exp Ther Med* 2020;20(1):186–194. doi: 10.3892/etm.2020.8673
2. Hurtado A, Johnson RJ. Hygiene hypothesis and prevalence of glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2005;97:62–67. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09711.x
3. Yano N, Miyazaki M, Endoh M et al. Increase of CD23-positive cells in peripheral blood from patients with IgA nephropathy and non-IgA proliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1992;60(4):404–410. doi: 10.1159/000186799
4. Lee JH, Lee SY, Kim DR et al. Elevated serum immunoglobulin E as a marker for progression of immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35(3):147–151. doi: 10.1016/j.krcp.2016.07.002
5. Li H, Wang L, Li X et al. Serum IgE Levels Are Associated with the Prognosis of Minimal Change Disease. *Front Immunol* 2022;13:840–857. doi: 10.3389/fimmu.2022.840857
6. Tan Y, Yang D, Fan J, Chan Y. Elevated Levels of Immunoglobulin E May Indicate Steroid Resistance or Relapse in Adult Primary Nephrotic Syndrome, Especially in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *The Journal of International Medical Research* 2011;39(6):2307–2313. doi: 10.1177/147323001103900629
7. Coppo R. The gut-renal connection in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2018;38(5):504–512. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.020
8. Levey AS, Stevens L, Schmid C et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150(5):604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
9. Saarinen VM, Juntunen K, Kajosaari M et al. Serum immunoglobulin E in atopic and non-atopic children aged 6 months to 5 years. *Acta Paediatr Scand* 1982;71(3):489–494. doi: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09457.x
10. Trimarchi H, Barrat J, Cattarun DC et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017;91(5):1014–1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
11. Gonzalez AA. IgE Diseases. *Clinical Research and Trials* 2021;7:1–8. doi: 10.15761/CRT.1000333
12. Henault J, Riggs J, Karnell J et al. Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity. *Nat Immunol* 2016;17(2):196–203. doi: 10.1038/ni.3326
13. Pate MB, Smith JK, Chi DS, Krishnaswamy G. Regulation and dysregulation of immunoglobulin E: a molecular and clinical perspective. *Clin Mol Allergy* 2010;8(3):2–13. doi: 10.1186/1476-7961-8-3
14. Sanjuan MA, Sagar D, Roland K. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(6):1651–1661. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.007
15. Altin J, Shen C, Liston A. Understanding the genetic regulation of IgE production. *Blood Rev* 2010;24(4-5):163–169. doi: 10.1016/j.blre.2010.06.002
16. Lagrue G, Laurent J, Hirbec G et al. Serum IgE in primary glomerular diseases. *Nephron* 1984;36(1):5–9. doi: 10.1159/000183107
17. Gerber MA, Paronetto F. IgE in glomeruli of patients with nephrotic syndrome. *Lancet* 1971;1(7709):1097–1099. doi: 10.1016/s0140-6736(71)91838-1
18. Zheng Y, Hou L, Wang X et al. A review of nephrotic syndrome and atopic disease in children. *Transl Androl Urol* 2021;10(1):475–482. doi: 10.21037/tau-20-665
19. Abdel-Hafez M, Shimada M, Lee PY et al. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis* 2009;54(5):945–953. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.03.019
20. Davin JC, Pierard G, Dechenne C et al. Possible pathogenic role of IgE in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1994;8(2):169–171. doi: 10.1007/BF00865470
21. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O et al. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol* 2018;9:689. doi: 10.3389/fimmu.2018.00689
22. Rascio F, Pontrelli P, Netti GS et al. IgE-Mediated Immune Response and Antibody-Mediated Rejection Clin. *J Am Soc Nephrol* 2020;15(10):1474–1483. doi: 10.2215/CJN.02870320
23. Zhou C, Liu Z, Sui W et al. Detection of serum food specific antibodies of 6 common foods in patients with IgA nephropathy. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014;34(3):419–422
24. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European community respiratory health survey I. *Allergy* 2007;62(3):301–309. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x
25. Бержец ВМ, Хлгатын СВ, Коренева ЕА и др. Изучение структуры сенсибилизации к плесневым грибам и клещам домашней пыли. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2012;3:18–22
26. Berzhets VM, Khilgatian SV, Koreneva EA et al. Prevalence of fungal sensitization in Moscow region patients. *International Journal of Immunopathology Allergology Infectology* 2012;3:18–22. (In Russ)
27. Lu LF, Lind EF, Gondek DC et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 2006;31;442(7106):997–1002. doi: 10.1038/nature05010

## Сведения об авторах:

Доц. Комиссаров Кирилл Сергеевич, канд. мед. наук 220083, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Семашко, д. 8. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, отдел нефрологии, почечно-заместительной терапии и трансплантации почки, заведую-

ский отделом. Тел. +37517 2 772035 (моб. + 375 29 6 807097), e-mail: kirill\_ka@tut.by ORCID: 0000-0002-2648-0642

Доц. Нижегородова Дарья Борисовна, канд. биол. наук 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3. Белорусская медицинская академия последипломного образования, отдел иммунологии и биомедицинских технологий научно-исследовательской лаборатории, руководитель отдела. Тел. + 375 17 3902232 (моб. + 375 29 6089994), e-mail: nzh@tut.by ORCID: 0000-0003-1633-7487

Минченко Елена Ивановна 220013, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости, д. 64. Учреждение здравоохранения «1-я Городская клиническая больница», отделение нефрологии, врач-нефролог. Тел. +375 17 379-05-50, e-mail: elena\_nefro@mail.ru. ORCID:0000-0001-6268-7563

Проф. Пилотович Валерий Станиславович, д-р мед. наук 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3. Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра урологии и нефрологии. Тел. +375 17 265-25-61, e-mail: pilotovich@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8256-5889.

Проф. Зафранская Марина Михайловна, д-р мед. наук 220070, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Долгобродская, д. 23, корп. 1. Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, кафедра иммунологии, заведующий кафедрой. Тел. + 375 17 2430007 (моб. + 375 29 6312548), e-mail: zafranskaya@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8739-8300>

#### About the authors:

Associate professor Kirill S. Komissarov, MD, PhD, DMedSci 220083, Republic of Belarus, Minsk, Semashko st., 8. Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, nephrology, renal replacement therapy and kidney transplantation department. Phone +37517 2 772035 (mob. + 375 29 6 807097), e-mail: kirill\_ka@tut.by ORCID: 0000-0002-2648-0642

Associate professor Darya B. Nizheharodava, PhD 220013, Republic of Belarus, Minsk, P. Brovki st., 3/3. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Immunology and Biomedical Technology Department of Scientific Research Labor. Phone +375 17 2772035 (mob. + 375 29 6807097), e-mail: nzh@tut.by ORCID: 0000-0003-1633-7487.

Elena I. Minchenko 220013, Republic of Belarus, Minsk, ave. Nezalezhnosti, 64. Health care institution «1-st City Clinical Hospital», nephrology unit, nephrologist. Тел. +375 17 379-05-50, e-mail: elena\_nefro@mail.ru ORCID: 0000-0001-6268-7563

Prof. Valery S. Pilotovich MD, PhD, DMedSci Republic of Belarus, Minsk, P. Brovki st., 3/3. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Urology and Nephrology Department. Phone: +375 17 265-25-61, e-mail: pilotovich@mail.ru ORCID: 0000-0001-8256-5889.

Prof. Marina M. Zafranskaya MD, PhD, DMedSci 220070, Republic of Belarus, Minsk, Dolgobrodskaya st., 23/1. International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Immunology Department. Phone +375 17 2430007 (mob. + 375 29 6312548), e-mail: zafranskaya@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8739-8300>

**Благодарности:** исследования проведены в рамках гранта №20192184 Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

**Acknowledgments:** this study was supported by a Grant for Scientific Research №20192184 from the Ministry of Health of Republic of Belarus.

**Вклад авторов:** Комиссаров К.С. – концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка клинических данных, биохимические и морфологические исследования, написание исходного варианта статьи, окончательное редактирование статьи; Нижегородова Д.Б. – концепция и дизайн исследование, проведение иммунологических исследований и статистическая обработка данных, окончательное редактирование статьи; Пилотович В.С. – концепция и дизайн исследование, окончательное редактирование статьи; Минченко И.М. – сбор и статистическая обработка клинических данных, биохимические и морфологические исследования; Зафранская М.М. – концепция и дизайн исследование, окончательное редактирование статьи, проведение иммунологических исследований и статистическая обработка данных.

**Contribution of the authors:** Komissarov K. – concept and design research, collection and statistical processing of clinical data, biochemical and morphological studies, writing the original version of the manuscript, final editing of the manuscript. Nizheharodava D. concept and design research, final editing of the manuscript, immunological studies fulfillment and statistical data processing. Pilotovich V. – concept and design research, final editing of the manuscript. Minchenko E. – collection and statistical processing of clinical data, biochemical and morphological studies. Zafranskaya M. – concept and design research, final editing of the manuscript, immunological studies fulfillment and statistical data processing.

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

Статья поступила в редакцию 07.10.2022;  
одобрена после рецензирования 01.02.2023;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 07.10.2022;  
approved after reviewing 01.02.2023;  
accepted for publication 10.04.2023.

© П.А. Ныркова, Н.Д. Савенкова, 2023  
УДК [616.61-008.6-053.2-08.332]-036.66

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-57-65

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РЕМИССИИ СТЕРОИДОЗАВИСИМОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ЦИКЛОСПОРИНОМ И МИКОФЕНОЛАТОМ НАТРИЯ У ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ И НЕ ИМЕЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ

Полина Алексеевна Ныркова<sup>1</sup>, Надежда Дмитриевна Савенкова<sup>2</sup>✉

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

<sup>1</sup> instant2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8315-2282>

<sup>2</sup> Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Актуальность проблемы стероидочувствительного НС у детей обусловлена часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности. **ЦЕЛЬ:** оценить длительность ремиссии стероидозависимого нефротического синдрома (НС) после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено катамнестическое исследование с оценкой особенностей дебюта, течения, лечения стероидочувствительного в дебюте, стероидозависимого НС у 47 детей (31 мальчик, 66 % и 16 девочек, 34 %). У 34 (72,3 %) из 47 детей со стероидозависимым НС выявлены клинические проявления аллергии, у 13 (27,7 %) не выявлено клинических проявлений аллергии. В сравнительном исследовании оценена эффективность терапии циклоспорином у 15 детей и микофенолатом натрия у 27 детей, имеющих клинические проявления аллергии, по сохранению ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после отмены препарата. Определена медиана длительности ремиссии НС в течение 2 лет после отмены иммуносупрессивной терапии. Из 27 детей 8 (29,6 %) получали микофенолат натрия после терапии циклоспорином и вошли в обе группы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлены статистически значимые различия в длительности ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после терапии микофенолатом натрия и циклоспорином у детей, имеющих клинические проявления аллергии. Ремиссия НС в течение 6 мес после отмены терапии микофенолатом натрия сохранялась в 81,5 % (у 22 из 27 пациентов) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 40,0 % (у 6 из 15 пациентов) у детей, имеющих клинические проявления аллергии ( $p < 0,05$ ). Ремиссия НС в течение 12 мес после отмены терапии микофенолатом натрия сохранялась в 55,6 % (у 15 из 27 пациентов) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 13,3 % (у 2 из 15 пациентов) у детей, имеющих клинические проявления аллергии ( $p < 0,05$ ). Ремиссия НС в течение 24 мес после отмены терапии микофенолатом натрия сохранялась в 37 % (у 10 из 27 пациентов) в отличие от таковой после терапии циклоспорином – в 6,7 % (у 1 из 15 пациентов) у детей, имеющих клинические проявления аллергии ( $p < 0,05$ ). Медиана длительности ремиссии НС в течение 2 лет у детей, имеющих клинические проявления аллергии, после отмены терапии циклоспорином и микофенолата натрия составила 7,0 [2,0–11,0] и 17,0 [6,0–24,0] мес соответственно ( $p < 0,05$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ремиссия стероидозависимого НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 6 мес после отмены терапии микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 81,5 и 40,0 % соответственно. Ремиссия стероидозависимого НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 12 мес после отмены терапии микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 55,6 и 13,3 % соответственно. Ремиссия стероидозависимого НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 24 мес после отмены терапии микофенолатом натрия или циклоспорином сохранялась в 37 и 6,7 % соответственно. Медиана длительности ремиссии НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 2 лет после отмены терапии циклоспорином и микофенолата натрия составила 7,0 [2,0–11,0] и 17,0 [6,0–24,0] мес соответственно. В результате сравнительного исследования установлено, что длительность ремиссии стероидозависимого НС у детей с клиническими проявлениями аллергии достоверно продолжительнее после терапии микофенолатом натрия.

**Ключевые слова:** нефротический синдром, стероидочувствительный, стероидозависимый, циклоспорин, микофенолат натрия, клинические проявления аллергии, дети

**Для цитирования:** Ныркова П.А., Савенкова Н.Д. Длительность ремиссии стероидозависимого нефротического синдрома после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии. *Нефрология* 2023;27(2):57-65. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-57-65

# DURATION OF REMISSION OF STEROID-DEPENDENT NEPHROTIC SYNDROME AFTER CYCLOSPORIN AND MYCOPHENOLATE SODIUM THERAPY IN CHILDREN WITH AND WITHOUT CLINICAL MANIFESTATION OF ALLERGY

Polina A. Nyrkova<sup>1</sup>, Nadezhda D. Savenkova<sup>2</sup>✉

<sup>1,2</sup> Department of Faculty Pediatrics, Saint-Petersburg Pediatric State Medical University, 194100, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup>instant2010@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8315-2282>

<sup>2</sup>Savenkova.n.spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9415-4785>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** The problem of steroid-sensitive nephrotic syndrome is the developing of steroid dependency and toxicity. **THE AIM:** Evaluate duration of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome (NS) after cyclosporine and mycophenolate sodium therapy in children with or without clinical manifestation of allergy. **PATIENTS AND METHODS.** Follow-up study with analysis of onset, clinical course and treatment includes 47 children ((31 boys (66%) и 16 girls (34%)) with steroid-dependent NS, 34 (72,3%) had clinical manifestation of allergy, 13 (27,7%) didn't have clinical manifestation of allergy. The efficiency of therapy with cyclosporine in 16 patients and mycophenolate sodium in 27 patients with clinical manifestation of allergy is estimated in comparative study by analysis of 6, 12, 24 month remission rate after treatment. Median duration of remission of NS during 2 years after treatment is estimated. Out of 27 children 8 (29,6%) had mycophenolate sodium treatment after cyclosporine and took part in both groups. **RESULTS.** Statistically significant differences in 6, 12, 24 month remission rates after cyclosporine and mycophenolate sodium treatment in children with clinical manifestation of allergy are established. Remission of NS during 6 months after mycophenolate sodium treatment was in 81,5% (in 22 from 27 patients) unlike of that after cyclosporine – in 40% (in 6 from 15 patients) in children with clinical manifestation of allergy ( $p<0,05$ ). Remission of NS during 12 months after mycophenolate sodium treatment was in 55,6% (in 15 from 27 patients) unlike of that after cyclosporine – 13,3% (in 2 from 15 patients) ( $p<0,05$ ) in children with clinical manifestation of allergy. Remission of NS during 24 months after mycophenolate sodium treatment was in 37% (in 10 from 27 patients) unlike of that after cyclosporine – 6,7% (in 1 from 15 patients) ( $p<0,05$ ) in children with clinical manifestation of allergy. Median duration of remission during 2 years after treatment with cyclosporine and mycophenolate sodium in children with clinical manifestation of allergy was 7,0 [2,0-11,0] and 17,0 [6,0-24,0] months, retrospectively, ( $p<0,05$ ). **CONCLUSION.** Remission of steroid-dependent NS during 6 months after therapy with mycophenolate sodium and cyclosporine in children was in 81,5% and 40,0% respectively, in children with clinical manifestation of allergy. Remission of steroid-dependent NS during 12 months after therapy with mycophenolate sodium and cyclosporine in children was in 55,6% and 13,3% respectively, in children with clinical manifestation of allergy. Remission of steroid-dependent NS during 24 months after therapy with mycophenolate sodium and cyclosporine in children was in 37% and 6,7% respectively, in children with clinical manifestation of allergy. Median duration of remission during 2 years after treatment with cyclosporine and mycophenolate sodium in children with clinical manifestation of allergy was 7,0 [2,0-11,0] and 17,0 [6,0-24,0] months, retrospectively. As the result of comparative study duration of remission of steroid-dependent NS in children with clinical manifestation of allergy was statistically significantly longer in children after therapy with mycophenolate sodium.

**Keywords:** nephrotic syndrome, steroid-sensitive, steroid-dependent, cyclosporin, mycophenolate sodium, clinical manifestation of allergy, children

**For citation:** Nyrkova P.A., Savenkova N.D. Duration of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after cyclosporin and mycophenolate sodium therapy in children with and without clinical manifestation of allergy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):57-65. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-57-65

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы стероидочувствительного НС у детей обусловлена часто рецидивирующим течением с развитием стероидной зависимости и токсичности [1–4]. Идиопатический нефротический синдром (ИНС) с учетом морфологических изменений классифицируют: с минимальными изменениями (что является наиболее частым морфологическим вариантом), фокальный и сегментарный гломерулосклероз – 5–15%, диффузная мезангиальная пролиферация – 3–5% [3]. В педиатрической нефрологической практике выделяют стероидочувствительный и стероидорезистентный варианты ИНС, считая, что ответ на

глюкокортикоидную терапию имеет более важное прогностическое значение, чем оценка гистологического варианта по результатам биопсии, выполненной в начале заболевания [1–6]. Известно, что в структуре ИНС у детей 1–18 лет преобладает НС с минимальными изменениями, который характеризуется симптомокомплексом чистого НС (протеинурия 1 г/м<sup>2</sup>/сут или 40 мг/м<sup>2</sup>/ч, гипоальбуминемия, равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2 а, б типов, отеки, отсутствие гематурии, артериальной гипертензии), чувствительностью к стероидам (нормализация анализов мочи в течение 8 нед глюкокортикоидной терапии и наступление полной ремиссии),

сохранной функцией почек [1–6]. Связь стероидочувствительного НС с аллергическими заболеваниями отмечена многими авторами [3, 6–8].

У детей со стероидочувствительным в дебюте НС выделяют редко и часто рецидивирующее течение в 70–80%, исход в стойкую ремиссию – в 30–20% случаев [1–6, 9]. Под редко рецидивирующим течением НС понимают возникновение менее 2 рецидивов в течение 6 мес или 1–4 рецидива в течение 12 мес. Под часто рецидивирующим – 2 рецидива и более в течение 6 мес или 4 рецидива и более в течение 12 мес [1–6, 9].

Стероидная зависимость проявляется двумя последовательными рецидивами НС на глюкокортикоидной терапии, при снижении дозы или в течение 2 нед после ее отмены [1–6, 9].

Развитие стероидной зависимости и токсичности, тяжелые гиповолемические кризы и/или тромбозы, часто рецидивирующее течение НС являются показаниями к назначению терапии иммуносупрессивными (цитостатическими) препаратами [3–6, 10].

В прошлом веке у детей при стероидозависимом, часто рецидивирующем НС с развитием стероидной токсичности применялись алкилирующие агенты (хлорбутин, циклофосфан) [4–6, 10]. В настоящее время у детей в качестве иммуносупрессивных препаратов используют ингибиторы кальциневрина – циклоспорин и ингибиторы синтеза нуклеотидов (производные микофеноловой кислоты) – микофенолата мофетил (ММФ), микофенолат натрия. Выбор иммуносупрессивного препарата для лечения детей со стероидозависимым НС должен быть основан на его максимальной безопасности и эффективности.

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, и является селективным иммуносупрессором, который подавляет активацию кальциневрина лимфоцитов, в результате чего снижается синтез интерлейкина-2 (фактора роста Т-лимфоцитов) [11]. Доза циклоспорина, назначаемая детям с НС, варьирует от 2,5 мг/кг/сут до 6 мг/кг/сут [4, 6, 10–16]. По данным публикаций, ремиссия стероидочувствительного НС на терапии циклоспорином в течение 1–2 лет наблюдается у 50–85% детей [12–14]. Следует обратить внимание на циклоспориновую зависимость, после отмены циклоспорина рецидивы НС возобновляются [15, 16]. Развитие циклоспориновой зависимости, нефротоксичности, артериальной гипертензии ставят вопрос о подборе минимальной дозы и продолжительности терапии. Показанием к отмене циклоспорина при НС у детей следует считать острую или хроническую токсич-

ность (нарушение функции почек, артериальную гипертензию), отсутствие эффекта терапии в течение 3–6 мес [6, 10].

Механизм действия микофеноловой кислоты связан с ингибированием ключевого фермента синтеза пуринов – инозинмонофосфатдегидрогеназы, что приводит к подавлению синтеза нуклеотидов *de novo* и, как следствие, к снижению пролиферации Т- и В-лимфоцитов [17, 18]. Публикации свидетельствуют о терапевтической эквивалентности производных микофеноловой кислоты – микофенолата мофетила и микофенолата натрия у пациентов после трансплантации почки [19]. Международным опытом применения микофенолата мофетила, микофенолата натрия у детей с НС показал, что данные препараты не требуют мониторинга в крови, при применении отсутствует гепато- и нефротоксичность [6, 10, 20–26]. Доза (450–1200 мг/м<sup>2</sup>/сутки) и продолжительность терапии ММФ/микофенолатом натрия при стероидозависимом НС у детей различаются по публикациям с результатами исследования эффективности [14, 20, 22, 23]. KDIGO 2012 рекомендует длительность терапии не менее 12 мес при стероидозависимом НС [2]. Мы применяли микофенолат натрия у детей со стероидозависимым НС в течение 3–6 мес и получали продолжительную ремиссию [6, 21, 27].

В литературе нам не встретилось результатов исследований эффективности терапии ингибиторами синтеза нуклеотидов и ингибиторами кальциневрина у детей со стероидочувствительным в дебюте НС, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии. И.В. Батраковой представлены данные оценки эффективности терапии алкилирующим агентом хлорбутином при НС у детей, имеющих повышение специфических IgE и клинические проявления аллергии [21].

Цель исследования: оценить длительность ремиссии стероидозависимого НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: дети до 17 лет с симптомокомплексом стероидочувствительного в дебюте НС без гематурии и артериальной гипертензии с сохранной функцией почек, с развитием стероидной зависимости. Диагностика НС проводилась по международным стандартам [1, 2]. Диагноз стероидочувствительного НС у детей 1–18 лет ставился на основании симптомокомплекса НС, сохранной функции почек, чувствительности к стероидам, отсутствия гематурии и артери-

альной гипертензии, не прибегая к биопсии почки [1–6]. Стероидной чувствительностью считали нормализацию анализов мочи в течение 8 нед преднизолонотерапии в стандартной максимальной дозе 60 мг/м<sup>2</sup> или 2 мг/кг и наступление клинико-лабораторной ремиссии. Стероидную зависимость у детей с НС констатировали в соответствии с общепринятыми рекомендациями по наличию двух последовательных рецидивов на преднизолонотерапии или в течение 2 нед после ее отмены [1–6].

Проведено исследование с оценкой особенностей дебюта, течения, лечения НС стероидочувствительного в дебюте с развитием стероидной зависимости у 47 детей. Клинические проявления аллергии выявлены у 34 (72,3%), не выявлены у 13 (27,7%) из 47 детей со стероидозависимым НС. В сравнительном исследовании оценена эффективность терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у 15 и 27 детей, имеющих клинические проявления аллергии, соответственно, по сохранению ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после отмены препарата. Из 27 детей 8 (29,6%) получали микофенолат натрия после терапии циклоспорином и вошли в обе группы. В сравнительном исследовании оценена эффективность терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у 5 и 12 детей, не имеющих клинические проявления аллергии, соответственно, по сохранению ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после отмены препарата. Из 12 детей 4 (33,3%) получали микофенолат натрия после терапии циклоспорином и вошли в обе группы. Проведена оценка спектра сенсibilизации к аллергенам по результатам повышения специфических IgE в крови в иммуноферментных тест-системах (ИФА) и частоты клинических проявлений аллергии у детей со стероидозависимым НС.

Для статистической обработки полученных результатов исследования использовался пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения, медианы, верхнего и нижнего интервала. При расчете достоверности различий полученных данных использовались критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса и непараметрический тест Уилкоксона–Манна–Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторный симптомокомплекс полного, стероидочувствительного НС без артериальной гипертензии и нарушения функции почек диагностирован у 47 детей (100%) в дебюте заболевания (табл. 1). Медиана возраста детей на момент дебюта НС составил 3,58 [2,33–5,08]

лет. Дебют стероидочувствительного НС в 85% возник в раннем и дошкольном возрасте (от 1 до 7 лет) у 40 детей, в 15% – у 7 детей (от 7 до 9 лет 8 мес). Дебют НС характеризовался полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС: отеки, протеинурия –  $4,8 \pm 1,9$  г/сут, гипопроteinемия (общий белок  $46,4 \pm 1,6$  г/л), гипоальбуминемия (альбумины  $18,2 \pm 3,4$  г/л), гипер- $\alpha_2$ -глобулинемия –  $22,4 \pm 1,8\%$ , гиперхолестеринемия (холестерин  $8,5 \pm 1,4$  ммоль/л), гиперфибриногенемия (фибриноген  $7,8 \pm 1,3$ ), увеличение СОЭ –  $35,1 \pm 5,3$  мм/ч. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца –  $127,3 \pm 4,9$  мл/мин.

Клинические проявления аллергии диагностированы у 34 детей со стероидозависимым НС (атопический дерматит – у 23 (67,6%), бронхиальная астма – у 9 (26,5%), аллергический ринит – у 10 (29,4%), аллергический конъюнктивит – у 7 (20,6%), лекарственная аллергия – у 3 (8,8%), аллергическая реакция на укусы насекомых – у 3 (8,8%). Клинические проявления аллергии отсутствовали у 13 (27,7%) из 47 детей со стероидозависимым НС.

Общий иммуноглобулин IgE в крови определен у 28 (82,4%) из 34 детей с НС, имеющих клинические проявления аллергии. Повышение общего иммуноглобулина IgE 169 – 2871 МЕ/мл в крови относительно возрастной нормы выявлено у 17 (60,7%) из 28 детей, имеющих клинические проявления аллергии. Спектр сенсibilизации к пищевым аллергенам определен у 27 (79,4%) из 34 детей, имеющих клинические проявления аллергии, по повышению специфических иммуноглобулинов IgE к аллергенам в крови. Установлена сенсibilизация к пищевым аллергенам у 27 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии, в 100%. Специфические IgE к бытовым аллергенам определены у 26 из 34 детей, имеющих клинические проявления аллергии. Установлена сенсibilизация к бытовым аллергенам в 92% (у 24 из 26 детей со стероидозависимым НС). Специфические IgE к пыльцевым аллергенам определены у 27 из 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Установлена сенсibilизация к пыльцевым аллергенам в 81,5% (у 22 из 27 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии). Специфические IgE к эпидермальным аллергенам определены у 25 из 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Установлена сенсibilизация к эпидермальным аллергенам в 76% (у 6 из 25 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии). Специфические IgE к бактериальным аллергенам

Таблица 1 / Table 1

**Характеристики 47 детей со стероидозависимым НС, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии**  
**Characteristics of 47 children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome with or without allergy**

| Характеристики детей со стероидозависимым НС                                             | С клиническими проявлениями аллергии | Без клинических проявления аллергии |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Количество детей (n=47)                                                                  | 34 (72,3%)                           | 13 (27,7%)                          |
| Мальчики (n=31)                                                                          | 24 (77,4%)                           | 7 (22,6%)                           |
| Девочки (n=16)                                                                           | 10 (62,5%)                           | 6 (37,5%)                           |
| Возраст дебюта НС (лет)                                                                  | 3,6 [2,5–5,4]                        | 3,8 [2,7–4,8]                       |
| Уровень общего иммуноглобулина IgE                                                       | 267,5 [47–597]                       | 31,8 [23,1–365]                     |
| Стероидная токсичность (n=32)                                                            | 23                                   | 9                                   |
| Терапия циклоспорином (n=20)                                                             | 15                                   | 5                                   |
| Терапия циклоспорином как препаратом первого выбора                                      | 10                                   | 5                                   |
| Предшествующая терапия алкилирующими препаратами                                         | 5                                    | –                                   |
| Возраст к началу терапии циклоспорином (лет)                                             | 9,6 [7,0–11,0]                       | 5,4 [5,2–7,0]                       |
| Длительность заболевания к началу терапии циклоспорином (лет)                            | 3,0 [1,3–6,1]                        | 2,17 [0,75–3,25]                    |
| Длительность терапии циклоспорином (мес)                                                 | 16,0 [6,0–24,0]                      | 20,0 [4,0–25]                       |
| Длительность ремиссии НС в течение 2 лет после отмены терапии циклоспорином (мес)        | 7,0 [2,0–11,0]                       | 2,0 [2,0–10,0]                      |
| Терапия микофенолатом натрия (n=39)                                                      | 27                                   | 12                                  |
| Терапия микофенолатом натрия как препаратом первого выбора                               | 17                                   | 8                                   |
| Предшествующая терапия алкилирующими препаратами                                         | 2                                    | –                                   |
| Предшествующая терапия циклоспорином                                                     | 5                                    | 4                                   |
| Предшествующая терапия алкилирующими препаратами и циклоспорином                         | 3                                    | –                                   |
| Возраст к началу терапии микофенолатом натрия (лет)                                      | 7,8 [5,8–12,1]                       | 8,0 [5,5–9,9]                       |
| Длительность заболевания к началу терапии микофенолатом натрия (лет)                     | 4,3 [2,8–7,3]                        | 2,9 [1,9–6,5]                       |
| Длительность терапии микофенолатом натрия (мес)                                          | 12,0 [6,0–16,0]                      | 12,0 [7,5–16,5]                     |
| Длительность ремиссии НС в течение 2 лет после отмены терапии микофенолатом натрия (мес) | 17,0 [6,0–24,0]                      | 4,5 [2,0–7,5]                       |

определены у 23 из 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Сенсибилизация к бактериальным аллергенам выявлена в 47,8% (у 11 из 23 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии). Сенсибилизация к грибковым выявлена в 31,8% (у 7 из 22 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии).

Повышение общего иммуноглобулина IgE 149–542 МЕ/мл в крови относительно возрастной нормы выявлено у 3 (23,1%) из 13 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии. Спектр сенсибилизации к аллергенам определен у 8 (61,5%) из 13 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии. Установлена сенсибилизация к пищевым в 100%, бытовым – в 100%, пылевым – 83,3% (у 5 из 6), эпидермальным – 71,4% (у 5 из 7). Сенсибилизации к бактериальным и грибковым аллергенам не выявлено у 5 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинических проявлений аллергии.

Начальную терапию преднизолоном проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), международной и отечественной школ педиатров-нефрологов. Терапия дебюта НС про-

водилась с использованием преднизолона в суточной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (не более 60 мг/сут) в течение 4–6 нед, затем 1,5 мг/кг 4–6 нед (per os). У всех детей отмечена чувствительность к стероидам (нормализация анализов мочи в течение 4 нед преднизолонотерапии), и достигнута ремиссия НС. У всех 47 детей (100%) заболевание рецидивировало с развитием стероидной зависимости. При рецидиве НС у детей назначали преднизолон в суточной максимальной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м<sup>2</sup> до отсутствия протеинурии в 3 последовательных анализах мочи, затем назначали преднизолон в альтернирующем режиме в суточной дозе 40 мг/м<sup>2</sup> (1,5 мг/кг/сут). Все дети со стероидозависимым НС на момент назначения циклоспорина или микофенолата натрия получали поддерживающую терапию преднизолоном в альтернирующем режиме.

Признаки стероидной токсичности выявлены у 23 (68,6%) из 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии, и у 9 (71,4%) из 13 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии.

Биопсия почки проведена у 19 (40,4%) из 47 детей со стероидозависимым НС. Гистологическая картина соответствовала НС с минимальными изменениями.

Ингибитор кальциневрина – циклоспорин получали 15 детей со стероидозависимым НС, имеющие клинические проявления аллергии, в дозе 2,5–5 мг/кг/сут в течение 16,0 [6,0–24,0] мес. Возраст к моменту назначения циклоспорина составил 9,6 [7,0–11,0] лет. Длительность заболевания к моменту назначения циклоспорина составила 3,0 [1,3–6,1] года. Длительность терапии составила до 6 мес у 4 пациентов, 6–12 мес – у 3 пациентов, 12–24 мес – у 5 пациентов, более 24 мес – у 4 пациентов. У 7 из 15 пациентов (46,7%) отсутствовали рецидивы в течение терапии циклоспорином. Рецидивы на терапии циклоспорином, потребовавшие его отмены и назначения альтернативной терапии, выявлены у 5 (33,3%) из 15 детей. Медиана длительности ремиссии в течение 2 лет после отмены терапии циклоспорином составила 7,0 [2,0–11,0] мес у 10 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Рецидивы НС в первые 6 мес после отмены циклоспорина выявлены у 5 (31,3%) из 15 детей. Ремиссия НС в течение 6 мес после терапии циклоспорином сохранялась у 6 из 15 (37,5%) детей. Ремиссия НС в течение 12 мес после терапии циклоспорином сохранялась у 2 из 15 (13,7%) детей. Ремиссия НС в течение 24 мес после терапии циклоспорином сохранялась у 1 из 15 (6,7%) детей.

Ингибитор синтеза нуклеотидов – микофенолат натрия получали 27 детей со стероидозависимым НС, имеющие клинические проявления аллергии, в дозе 600–1200 мг/м<sup>2</sup>/сут (у 3 детей в дозе 450–600 мг/м<sup>2</sup>/сут) в течение 12,0 [6,0–16,0] мес. Из 27 детей 8 получали микофенолат натрия после первоначальной терапии циклоспорином и вошли в обе группы. Возраст к моменту назначения микофенолата натрия составил 7,8 [5,8–12,1] года. Длительность заболевания у детей к моменту назначения микофенолата натрия составила 4,3 [2,8–7,3] года. Длительность терапии микофенолатом натрия составила до 6 мес у 6 детей, 6–12 мес – у 7 детей, 12–24 мес – у 12 детей, более 24 мес – у 2 детей. У 19 (70%) из 27 пациентов отсутствовали рецидивы НС в течение терапии микофенолатом натрия. Рецидивы НС на терапии микофенолатом натрия, потребовавшие его отмены и назначения альтернативной терапии, выявлены у 2 (7,4%) из 27 детей. Медиана длительности ремиссии в течение 2 лет после отмены терапии микофенолатом натрия составила 17,0 [6,0–24,0] мес у 25 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. Рецидивы НС в первые 6 мес после отмены микофенолата натрия выявлены у 3 (11,1%) из 27 детей. Ремиссия НС 6 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 22 (81,5%) из 27 детей. Ремиссия

Таблица 2 / Table 2

**Ремиссия стероидозависимого НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у 34 детей, имеющих клинические проявления аллергии**

**Remission of steroid dependent NS after therapy with cyclosporine and mycophenolate Na in 34 children with allergy**

| Сохранение ремиссии НС после отмены терапии | Циклоспорин, n=15 |        | Микофенолат натрия, n=27 |        | p<0,05 |
|---------------------------------------------|-------------------|--------|--------------------------|--------|--------|
| 6 мес                                       | 6                 | 40 %   | 22                       | 81,5 % | 0,005  |
| 12 мес                                      | 2                 | 13,3 % | 15                       | 55,6 % | 0,006  |
| 24 мес                                      | 1                 | 6,7 %  | 10                       | 37 %   | 0,032  |

Таблица 3 / Table 3

**Ремиссия стероидозависимого НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у 13 детей, не имеющих клинические проявления аллергии**

**Duration of remission of steroid dependent NS after therapy with cyclosporine and mycophenolate Na in 13 children without allergy**

| Сохранение ремиссии НС после отмены терапии | Циклоспорин, n=5 |      | Микофенолат натрия, n=12 |        | p>0,05 |
|---------------------------------------------|------------------|------|--------------------------|--------|--------|
| 6 мес                                       | 1                | 20 % | 6                        | 50 %   | 0,55   |
| 12 мес                                      | 0                | 0 %  | 2                        | 16,7 % | 0,89   |
| 24 мес                                      | 0                | 0 %  | 2                        | 16,7 % | 0,89   |

НС 12 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 15 (55,6%) из 27 детей. Ремиссия НС 24 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 10 (37%) из 27 детей.

Установлены статистически значимые различия в сохранении ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес терапии микофенолатом натрия или циклоспорином у детей, имеющих клинические проявления аллергии. Ремиссия НС в течение 6 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 22 (81,5%) из 27 пациентов в отличие от таковой после терапии циклоспорином – у 6 (40%) из 15 пациента (p<0,05). Ремиссия НС в течение 12 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 15 (55,5%) из 27 пациентов в отличие от таковой после терапии циклоспорином – 13,7% (у 12 из 15 пациента) (p<0,05). Ремиссия НС в течение 24 мес после терапии микофенолатом натрия сохранялась у 10 (37%) из 27 пациентов в отличие от таковой после терапии циклоспорином – 6,7% (у 1 из 15 пациента) (p<0,05).

Медиана длительности ремиссии НС в течение 2 лет после отмены терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих клинические проявления аллергии, составила 7,0 [2,0–11,0] и 17,0 [6,0–24,0] мес соответственно, различия достоверны (p<0,05). При сравнении

длительности ремиссии НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия установлено, что ремиссия НС у детей с клиническими проявлениями аллергии более продолжительная после терапии микофенолатом натрия.

Из 13 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии, 5 получали циклоспорин в дозе 2,5–5 мг/кг/сут в течение 20,0 [4,0–25,0] мес. Возраст к моменту назначения циклоспорино составил 5,4 [5,2–7,0] года. Длительность заболевания к моменту назначения циклоспорино составил 2,17 [0,75–3,25] года. Рецидивы на терапии циклоспорином, потребовавшие его отмены и назначения альтернативного препарата, выявлены у 1 (20%) из 5 детей, не имеющих клинические проявления аллергии. Рецидивы НС в первые 6 мес после отмены циклоспорино выявлены у 2 (50%) из 5 детей. Ремиссия 6 мес после отмены терапии циклоспорином сохранялась у 1 (20%) из 5 детей, ремиссия 12 и 24 мес не сохранялась ни у одного ребенка.

Микофенолат натрия в дозе 600–1200 мг/м<sup>2</sup>/сут получали 12 детей, не имеющих клинические проявления аллергии, в течение 12,0 [7,5–16,5] мес. Возраст к моменту назначения микофенолата натрия составил 8,0 [5,5–9,9] лет. Длительность заболевания к моменту назначения микофенолата натрия составила 2,9 [1,9–6,5] года. Из 5 детей, получавших циклоспорин, 4 (80%) получали микофенолат натрия после терапии циклоспорином и вошли в обе группы. Рецидивы НС в первые 6 мес после отмены микофенолата натрия выявлены у 6 (50%) из 12 детей. Ремиссия НС в течение 6 мес сохранялась у 6 (50%), из них 2 (16,7%) – оставались в ремиссии через 24 мес после отмены микофенолата натрия.

При сравнительном исследовании эффективности терапии циклоспорином и микофенолатом натрия 5 и 12 детей со стероидозависимым НС, не имеющих клинические проявления аллергии, соответственно, не установлено статистически значимых различий в сохранении ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес после отмены препарата. Результаты представлены в таблице 3. Медиана длительности ремиссии НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, не имеющих клинические проявления аллергии, составила 2,0 [2,0–10,0] и 4,5 [2,0–7,5] мес соответственно, ( $p>0,05$ ).

Циклоспориновая токсичность диагностирована у 4 (20%) из 20 детей, получавших циклоспорин (повышение креатинина – у 1, гиперплазия десен – у 1, артериальная гипертензия в сочетании с гиперплазией десен – у 2 при терапии более 12 мес). Циклоспориновая зависимость (нарастание протеинурии и рецидив НС при снижении дозы препарата)

констатирована у 2 (10%) из 20 пациентов. Морфологических данных о циклоспориновой нефротоксичности по результатам биопсии почки у 3 детей с НС при терапии более 3 лет не выявлено. Побочный эффект применения микофенолата натрия в виде лейкопении возник у 1 (2,6%) из 39 детей.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нами приведены результаты оценки длительности ремиссии стероидозависимого НС после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих клинические проявления аллергии. В результате исследования установлены статистически значимые различия в частоте длительности ремиссии в течение 6, 12, 24 мес после терапии микофенолатом натрия и циклоспорином у 34 детей со стероидозависимым НС, имеющих клинические проявления аллергии. По данным литературы, терапия ММФ/микофенолатом натрия приводит к значительному снижению преднизолонотерапии и сокращению частоты рецидивов у пациентов с часто рецидивирующим и стероидозависимым НС, при этом отмечена хорошая переносимость препарата с минимумом побочных эффектов [17, 23–27]. Нами установлена длительность ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес у детей со стероидозависимым НС после терапии микофенолатом натрия в 81,5, 55,6, 37% соответственно. Медиана длительности ремиссии НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 2 лет после отмены цитостатической терапии микофенолатом натрия составила 17,0 [6,0–24,0] мес. Публикация I. Ogarek, E. Szczesny-Choruz, E. Wierzchowska-Słowiaczek et al., свидетельствует о сохранении ремиссии НС после отмены ММФ у 48% пациентов [25]. По данным Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al. в 54% дети с НС после лечения ММФ не нуждаются в дальнейшей иммуносупрессивной терапии [26]. В соответствии с данными литературы, терапия первого выбора ММФ дает эффект достижения и сохранения ремиссии у детей с часто рецидивирующим стероидозависимым НС [24–27].

В нашем исследовании установлено сохранение ремиссии НС в течение 6, 12, 24 мес у детей со стероидозависимым НС после терапии циклоспорином в 37,5, 12,5, 6,3% соответственно. Данные согласуются с публикациями K. Ishikura и N. Pravitsitthikul [15, 16]. Медиана длительности ремиссии НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 2 лет после отмены иммуносупрессивной терапии циклоспорином составила 7,0 [2,0–11,0] мес.

По данным литературы, негативные стороны применения циклоспорино сводятся к более

редким случаям достижения продолжительной ремиссии НС после отмены препарата, частым рецидивам при снижении дозы или отмене терапии (циклоспориновой зависимости), развитию циклоспорин-ассоциированной токсичности (повышение артериального давления и креатинина, гиперплазия десен), нефротоксичности, гистологически проявляющейся гиалинозом артериол и интерстициальным фиброзом [15, 16, 28–30]. Данные гистологической картины биоптатов почки у пациентов с НС, длительно (более 24–36 мес) получавших циклоспорин, свидетельствуют о развитии циклоспорин-индуцированного тубулоинтерстициального повреждения, что особенно характерно для пациентов младше 5 лет [28]. Авторы считают, что альтернативный препарат должен быть назначен детям с НС после 36 мес лечения циклоспирином [28]. С учетом риска возникновения циклоспириновой нефротоксичности, увеличивающимся с длительностью терапии, Y. Namasaki, F. Komaki, K. Ishikura (2017) рекомендуют проведение биопсии почки каждые 3–5 лет [29]. В исследовании мы не выявили морфологических данных о циклоспириновой нефротоксичности по результатам биопсии почки у 3 детей с НС при терапии более 3 лет.

Важная роль в патогенезе стероидочувствительного НС принадлежит дисфункции Т-лимфоцитов с повышением Th2-зависимых цитокинов [21, 31]. При клинических проявлениях аллергии у детей с НС, кроме дисфункции Т-лимфоцитов, важную роль отводят В-лимфоцитам [32, 33]. Циклоспорин, являясь ингибитором кальциневрина, воздействует непосредственно на Т-лимфоциты, уменьшая их пролиферацию посредством снижения образования интерлейкина-2. Микофенолат натрия, в свою очередь, ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, блокируя в них синтез пуринов *de novo*, что может объяснить выявленную нами более продолжительную ремиссию стероидозависимого НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, после терапии микофенолатом натрия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлена у 34 детей, имеющих клинические проявления аллергии, продолжительность ремиссии стероидозависимого НС в течение 6 мес после терапии микофенолатом натрия и циклоспирином и сохранялась в 81,5 и 37,5% соответственно, в течение 12 мес – в 55,6 и 12,5% соответственно, в течение 24 мес – в 37 и 6,3% соответственно. Медиана длительности ремиссии НС у детей, имеющих клинические проявления аллергии, в течение 2 лет после отмены терапии циклоспирином и микофенолатом натрия составила

7,0 [2,0–11,0] и 17,0 [6,0–24,0] мес соответственно. В результате сравнительного исследования достоверно установлено, что ремиссия НС у детей с клиническими проявлениями аллергии после терапии микофенолатом натрия более продолжительная, чем после терапии циклоспирином. Полученные результаты дают основание рекомендовать микофенолат натрия детям со стероидозависимым НС, имеющим клинические проявления аллергии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981;98(4):561–5642
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2:Suppl:163–171
3. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In *Pediatric Nephrology*. Editors E Avner, W Harmon, P Niaudet. *Springer Reference* 2016:839–882. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0
4. Lombel RM, Gipson DS, Hodson EM. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013;28(3):415–426. doi: 10.1007/s00467-012-2310-x
5. Hodson E, Alecsander S, and Graf N. Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome. In *Pediatric Kidney Disease*. Editors D. Geary, F. Schaefer. *Springer* 2016; 239–256 978-3-662-52970-6
6. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013;17(3):17–25. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
7. Savenkova ND. Strategiya terapii debyuta, recidiviruyush'ego i chasto recidiviruyush'ego gormonochuvstvitel'nogo i gormonozavisimogo nefroticheskogo sindroma s minimalnimi izmeneniyami u detei. *Nefrologiya* 2013;17(3):17–25. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
8. Wei CC, Lin CL, Shen TC, Sung FC. Occurrence of common allergic diseases in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Epidemiol* 2015;25(5):370–377. doi: 10.2188/jea.JE20140167
9. Riar SS, Banh THM, Borges K, Subbarao P, Patel V, Vasilevska-Ristovska J, Chanchlani R, Hussain-Shamsy N, Noone D, Hebert D, Licht CPB, Langlois V, Pearl RJ, Parekh RS. Prevalence of Asthma and Allergies and Risk of Relapse in Childhood Nephrotic Syndrome: Insight into Nephrotic Syndrome Cohort. *J Pediatr* 2019 208:251–257.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.048
10. Ныrkova ПА, Савенкова НД. Особенности развития гормонозависимости при гормоночувствительном в дебюте нефротическом синдроме у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021;66(6):77–82. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-77-82
11. Nyrkova PA, Savenkova ND. Osobennosti razvitiya gormonozavisimosti pri gormonochuvstvitel'nom v debyute nefroticheskogo sindroma u detei. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii* 2021;66(6):77–82. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-77-82
12. Ныrkova ПА, Савенкова НД. Исследования эффективности цитостатической терапии часто рецидивирующего, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2015;19(1):30–40
13. Nyrkova PA, Savenkova ND. Studies of cytostatic therapy efficiency for frequently relapsing steroid dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):30–40. (In Russ.)
14. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000 ;47(2–3):119–25. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00192-2

12. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008 May;73(10):1167–1173. doi: 10.1038/ki.2008.24
13. Hibino S, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Iwata N, Ito H, Nakano M, Tanaka K. Three year outcome of childhood idiopathic nephrotic syndrome under a unified immunosuppressive protocol. *Pediatr Int*. 2015;57(1):85–91. doi: 10.1111/ped.12498
14. Gellermann J, Weber L, Pape L et al. Mycophenolate Mofetil versus Cyclosporin A in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(10):1689–1697. doi: 10.1681/ASN.2012121200
15. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata T, Honda M. Two years follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (10):1576–1583. doi: 10.2215/CJN.00110112
16. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 29;(10):CD002290. doi: 10.1002/14651858
17. Zotta F, Vivarelli M, Emma F. Update on the treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021 Feb;37(2):303–314. doi: 10.1007/s00467-021-04983-3
18. Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int* 2015;28(5):508–515. doi: 10.1111/tri.12554
19. Langone AJ, Chan L, Bolin P, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation* 2011 Feb 27;91(4):470–478. doi: 10.1097/TP.0b013e318205568c
20. Querfeld U, Weber LT. Mycophenolate mofetil for sustained remission in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2018;33(12):2253–2265. doi: 10.1007/s00467-018-3970-y
21. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Клиническая нефрология детского возраста. Ред Папаян АВ, Савенкова НД. Левша. Санкт-Петербург, 2008;279–303
- Savenkova ND, Papayan AV, Batrakova IV. Nefroticheskiy sindrom s minimal'ny'mi izmeneniyami u detej. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. Red. Papayan AV, Savenkova ND. Levsha. Sankt-Peterburg, 2008;279–303 (In Russ.)
22. Ehren R, Benz MR, Brinkkotter PT, Dotsch J, Eberl WR, Gellermann J, Hoyer PF, Jordans I, Kamrath C, Kemper MJ, Latta K, Muller D, Oh J, Tonshoff B, Weber S, Weber LT. Pediatric idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome: diagnosis and therapy – short version of the updated German best practice guideline (S2e) – AWMF register no. 166-001, 6/2020. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:2971–2985. doi: 10.1007/s00467-021-05135-3
23. Baudouin V, Albrti C, Lapeyraque AL et al. Mycophenolate mofetil for steroid-dependent nephrotic syndrome: a phase II Bayesian trial. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):389–396. doi: 10.1007/s00467-011-2006-7
24. Banerjee S, Pahari A, Sengupta J, Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013;28:93–97. doi: 10.1007/s00467-012-2278-6
25. Ogarek I, Szczesny-Choruz E, Wierzchowska-Słowiaczek E et al. Mycophenolate mofetil (MMF) as the first choice immunosuppressive drug in treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pol Merkur Lekarski* 2018;44(262):192–195
26. Jellouli M, Fitouhi S, Abidi K et al. Mycophenolate mofetil in treatment of childhood steroid-dependent nephrotic syndrome. *Tunis Med* 2016 (94):221–225
27. Ныrkova ПА, Савенкова НД. Сравнительное исследование эффективности цитостатической терапии первого выбора ингибиторами кальцинейрина и ингибиторами синтеза нуклеотидов гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2020;(3):72–78. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78
- Nyrkova PA, Savenkova ND. Srovnitel'noe issledovanie effektivnosti citostaticheskoi terapii pervogo vibora ingibitorami kalcineirina i ingibitorami sinteza nukleotidov gormonochuvstvitelnogo, gormonozavisimogo i so steroidnoi toksichnostyu nefroticheskogo sindroma u detej. *Nefrologiya* 2020;(3):72–78. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78
28. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R et al. Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2002;61(5):1801–1805. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00303.x
29. Hamasaki Y, Komaki F, Ishikura K et al. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome receiving long-term cyclosporine treatment. *Pediatr Nephrol* 2017;32(8):1383–1390. doi: 10.1007/s00467-017-3641-4
30. Kengne-Wafo S1, Massella L, Diomed-Camassei F et al. Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(9):1409–1416. doi: 10.2215/CJN.01520209
31. Kitsou K, Askiti V, Mitsioni A, Spoulou V. The immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome: a narrative review of the literature. *Eur J Pediatr* 2022; 181(4):1395–1404. doi: 10.1007/s00431-021-04357-9
32. Chen J, Qiao XH, Mao JH. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in children: two sides of the coin. *World J Pediatr* 2021 17(2):115–122. doi: 10.1007/s12519-020-00400-1
33. Ling C, Wang X, Chen Z, Fan J, Meng Q, Zhou N, Sun Q, Hua L, Gui J, Liu X. Altered B-Lymphocyte Homeostasis in Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019 9;7:377. doi: 10.3389/fped.2019.00377

#### Сведения об авторах:

Ныrkova Полина Алексеевна

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, аспирант. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: instant2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8315-2282

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

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой. Тел.: +7(812)416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

#### About the authors:

Polina A. Nyrkova

194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Faculty Pediatrics, postgraduate student. Phone: +7(812)416-52-86; E-mail: instant2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8315-2282

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci

194100, Russia, St-Petersburg, Litovskaya st. 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: +7(812)416-52-86; 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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 27.08.2022;  
одобрена после рецензирования 10.12.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 27.08.2022;  
approved after reviewing 10.12.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

© А.А. Яковенко, Ю.В. Лаврищева, А.Ш. Румянцев, 2023  
УДК 616.61-78 : 616.153.96-008.64-02 -08.276.2

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-66-71

## РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В ПАТОГЕНЕЗЕ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Александр Александрович Яковенко<sup>1✉</sup>, Юлия Владимировна Лаврищева<sup>2</sup>,  
Александр Шаликович Румянцев<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

<sup>2</sup>lavrischeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>

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

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) часто развивается у пациентов, получающих длительное лечение программным гемодиализом (ГД). Основными ее причинами являются снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности (в том числе, хроническое воспаление), а также влияние факторов, связанных с процедурой ГД. **ЦЕЛЬ:** уточнить роль интерлейкина-6 (IL-6) в патогенезе БЭН у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 645 пациентов, получающих лечение ГД, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте  $56,8 \pm 12,8$  года, длительность заместительной почечной терапии  $8,4 \pm 5,3$  года. Оценку нутриционного статуса проводили в соответствии с рекомендациями International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Определение уровня IL-6 в сыворотке крови проводилось посредством трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-6 с использованием коммерческого набора «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-Бест», Россия, в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения для IL-6: 0–7 пг/мл. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространенность БЭН составила 24,9% (160 пациентов). Средняя концентрация IL-6 у пациентов без признаков БЭН составила  $6,47 \pm 2,64$  пг/мл, а у пациентов с БЭН –  $23,20 \pm 10,40$  пг/мл,  $p < 0,001$ . При повышенном уровне IL-6 выявляли статистически значимо более низкие уровни общего белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина и числа лимфоцитов крови. Также для пациентов с повышенным уровнем IL-6 были характерны статистически значимо более низкие значения индекса массы тела, массы скелетной мускулатуры, индекса массы скелетной мускулатуры. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что широкая распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, тесно взаимосвязана с нарушением баланса системы про- и противовоспалительных цитокинов. Увеличение длительности заместительной почечной терапии сопровождается повышением уровня IL-6 в сыворотке крови. Следовательно, данный цитокин можно рассматривать как терапевтическую мишень профилактики и лечения саркопении у диализных пациентов.

**Ключевые слова:** программный гемодиализ, белково-энергетическая недостаточность, хроническое воспаление, интерлейкин-6

**Для цитирования:** Яковенко А.А., Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш. Значение интерлейкина-6 в патогенезе белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2023;27(2):66-71. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-66-71

## THE ROLE OF INTERLEUKIN-6 IN THE PATHOGENESIS OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN PATIENTS TREATED WITH HAEMODIALYSIS

Alexander A. Jakovenko<sup>1✉</sup>, Yulia V. Lavrischeva<sup>2</sup>, Aleksandr Sh. Rumyantsev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center. V. A. Almazova, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

<sup>2</sup>lavrischeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3073-2785>

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

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Protein-energy malnutrition (PEM) often develops in patients receiving long-term treatment with programmed haemodialysis (HD). Its main causes are decreased intake of basic nutrients, increased losses, disorders inherent to the terminal renal failure itself (including chronic inflammation), as well as the influence of factors associated with the HD procedure. **THE AIM:** to clarify the role of interleukin-6 (IL-6) in the pathogenesis of BEN in patients treated with programmed haemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** We examined 645 patients receiving HD treatment, including 300 men and 345 women aged  $56.8 \pm 12.8$  years, the duration of renal replacement therapy was  $8.4 \pm 5.3$  years. Nutritional status was assessed according to International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) recommendations. Serum IL-6 levels were determined by a three-step "sandwich" version of a solid phase enzyme immunoassay using mono- and polyclonal antibodies to IL-6 using a commercial kit "Interleukin-6-IFA-BEST" from Vector-Best, Russia, under the manufacturer's instructions. The reference values for IL-6 are 0-7 pg/ml. **RESULTS.** The prevalence of BEN was 24.9% (160 patients). Mean IL-6 concentration was  $6.47 \pm 2.64$  pg/ml in patients without evidence of BEN, and  $23.20 \pm 10.40$  pg/ml in patients with BEN,  $p < 0.001$ . Elevated IL-6 levels revealed statistically significantly lower levels of total protein, albumin, prealbumin, total cholesterol, transferrin and blood lymphocyte counts. Patients with elevated IL-6 levels were also characterized by statistically significantly lower values of body mass index, skeletal muscle mass index and skeletal muscle mass index. **CONCLUSION.** The results of this study suggest that the high prevalence of PEM in patients treated with HD is closely related to an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. An increase in the duration of renal replacement therapy is accompanied by an increase in serum IL-6 levels. Therefore, this cytokine can be considered as a therapeutic target for prevention and treatment of sarcopenia in dialysis patients.

**Keywords:** haemodialysis, protein-energy malnutrition, chronic inflammation, interleukin-6.

**For citation:** Jakovenko A.A., Lavrisheva Yu.V., Rumyantsev A.Sh. The role of interleukin-6 in the pathogenesis of protein-energy malnutrition in patients treated with haemodialysis.. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):66-71. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-66-71

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов на программном гемодиализе (ГД) [1]. После пяти лет заместительной почечной терапии (ЗПТ) БЭН регистрируется практически у каждого второго пациента в 40–50%, и ее распространенность продолжает нарастать в дальнейшем [2]. Наличие БЭН ассоциируется с увеличением риска смерти на 27% [3]. К основным причинам развития БЭН относят снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, метаболические нарушения, свойственные самой терминальной почечной недостаточности (тПН), а также влияние факторов, связанных с самой процедурой ГД [4, 5], и активности воспалительного стресса [6, 7].

При хроническом воспалении активное негативное воздействие на метаболизм оказывают провоспалительные цитокины, что ассоциируется с анорексией, активацией катаболизма как соматического, так и висцерального пулов белка, нарушением взаимосвязи в системе гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, увеличением энергопотерь, в результате чего отмечается постепенное снижение содержания жировой и мышечной массы пациентов [8, 9]. Таким образом, имеются основания считать хроническое системное низкоуровневое воспаление ведущим фактором развития БЭН у этой группы пациентов [6, 7, 10, 11].

Цель: оценить взаимосвязь между уровнем интерлейкина-6 в сыворотке крови с показателями БЭН у пациентов, получающих ГД.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 645 пациентов, получающих лечение ГД, среди них 300 мужчин и 345 женщин. Средний возраст на момент начала исследования составил  $56,8 \pm 12,8$  года (у женщин –  $58,4 \pm 12,7$  года, у мужчин –  $54,9 \pm 12,8$  года,  $p = 0,001$ ). Все пациенты получали лечение бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом реверсивного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью  $1,7-2,1$  м<sup>2</sup>. Сеансы ГД проводили три раза в неделю по 4–5,5 ч, средняя общая продолжительность ЗПТ составила  $8,4 \pm 5,3$  года. Единственным критерием включения в исследование было наличие хронической болезни почек С5д. Критерии исключения: длительность ГД менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 мес, наличие сахарного диабета, онкопатологии. Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный хронический гломерулонефрит (51,4%).

Всем пациентам проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование. По его результатам группа, в целом, характеризовалась предельно допустимыми уровнями показателей белкового обмена: общий белок в сыворотке крови –  $67,9 \pm 4,6$  г/л (у женщин –  $68,6 \pm 4,1$  г/л, у мужчин –  $66,1 \pm 4,7$  г/л,  $p = 0,01$ ), альбумин в сыворотке крови –  $37,5 \pm 3,4$  г/л (у женщин –  $37,8 \pm 3,7$  г/л, у мужчин –  $35,6 \pm 4,2$  г/л,  $p = 0,01$ ), преальбумин в сыворотке крови –  $32,4 \pm 1,2$  мг/дл (у женщин –  $32,9 \pm 1,5$  мг/дл, у мужчин –  $31,4 \pm 1,4$  мг/дл,  $p = 0,01$ ), начальным

снижением уровня трансферрина в сыворотке крови –  $1,94 \pm 0,37$  г/л (у женщин –  $1,94 \pm 0,51$  г/л, мужчин –  $1,93 \pm 0,42$  г/л,  $p=0,272$ ), нормальным уровнем общего холестерина в сыворотке крови –  $4,5 \pm 1,2$  ммоль/л (у женщин –  $4,7 \pm 1,2$  ммоль/л, у мужчин –  $4,4 \pm 1,0$  ммоль/л,  $p<0,001$ ), повышением уровня С-реактивного белка в сыворотке крови –  $7,7 \pm 4,2$  мг/л (у женщин –  $6,8 \pm 3,1$  мг/л, у мужчин –  $8,1 \pm 4,2$  мг/л,  $p<0,01$ ). По данным клинического анализа крови, группа, в целом, характеризовалась: наличием анемии легкой степени тяжести – гемоглобин у женщин –  $110,4 \pm 14,7$  г/л, у мужчин –  $113,2 \pm 15,1$  г/л,  $p=0,222$ ; нормальным уровнем лимфоцитов крови –  $1,79 \pm 0,39 \times 10^9$ /л (у женщин –  $1,78 \pm 0,57 \times 10^9$ /л, у мужчин –  $1,79 \pm 0,42 \times 10^9$ /л,  $p=0,197$ ). Доза диализа (spKt/V) –  $1,61 \pm 0,11$  усл.ед. (у женщин –  $1,62 \pm 0,32$  усл.ед., у мужчин –  $1,57 \pm 0,11$  усл.ед.,  $p<0,001$ ) соответствовала представлению об адекватности ГД. Уровень креатинина в сыворотке крови до ГД составил  $843,8 \pm 185,3$  мкмоль/л (у женщин –  $824,1 \pm 137,4$  усл.ед., у мужчин –  $912,6 \pm 175,9$  усл.ед.,  $p<0,001$ ), мочевины в сыворотке крови до ГД –  $24,7 \pm 5,7$  ммоль/л (у женщин –  $24,2 \pm 5,1$  ммоль/л, у мужчин –  $24,9 \pm 4,9$  ммоль/л,  $p=0,778$ ). Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о наличии умеренного метаболического ацидоза (рН крови –  $7,34 \pm 0,03$ , ВЕ, ммоль/л –  $-5,31 \pm 0,44$ ).

Всем пациентам была проведена диагностика БЭН в соответствии с рекомендациями International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Методика включает в себя оценку уровня общего холестерина, преальбумина и альбумина сыворотке крови, расчет индекса массы тела (ИМТ), определения ряда показателей калиперометрии и биомпедансометрии. Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: 8 – точечную тактильную тетраполярную мультисигментную БИМ на аппарате «InBody» (Южная Корея) с диапазоном частот 1–1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище); калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера «Твес КЭЦ-100-1-Д» (РФ). Нормальными показателями считали: содержание жира в организме – 10–23% от общей массы тела (ОМТ); окружность мышц плеча (ОМП) – 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин. Определение уровня интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови проводилось посредством метода, основанного на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-6 с использованием коммерческого набора «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» фирмы Вектор-Бест, РФ, в соответствии с инструкцией производителя. Референсные значения для IL-6 со-

ставили 0–7 пг/мл. Также в сыворотке крови определялся уровень С-реактивного белка (СРБ) [метод исследования: имунотурбидиметрия, количественно (высокочувствительный метод), единицы измерения: мг/л, референсные значения: 0–1 мг/л].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 8.0» (StatSoft, Inc., США). Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью  $\chi^2$ -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при  $p<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распространённость БЭН составила 24,9% (160 пациентов), при этом у мужчин (24,6%, 74 человека) и женщин (24,9%, 86 человека) данный синдром выявляли с одинаковой частотой,  $\chi^2=3,099$ ,  $p=0,212$ . Взаимосвязи между возрастом пациентов и распространённостью БЭН не выявлено ( $R_s=0,031$ ,  $p=0,427$ ), в то же самое время установлено, что распространённость БЭН возрастает с увеличением длительности ГД ( $R_s=0,184$ ,  $p=0,0001$ ).

Повышенные значения уровня IL-6 были определены у 427 пациентов (66%), при этом статистически значимых различий между мужчинами (69,3%, 208 человек) и женщинами (63,5%, 219 человек) не наблюдали,  $\chi^2=2,458$ ,  $p=0,116$ . Распределение показателя было несимметричным (критерий Шапиро–Уилка –  $W=0,871$ ,  $p=0,0001$ ).

Таблица 1 / Table 1

### Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

#### Results of one-way logistic regression analysis

| Показатель            | Const.B0 | БЭН    |
|-----------------------|----------|--------|
| Коэффициент регрессии | 0,219    | 4,150  |
| Стандартная ошибка    | 0,091    | 0,717  |
| $\chi^2$ Вальда       | 5,7      | 33,4   |
| p                     | 0,016    | 0,0001 |
| Отношение шансов      |          | 63,4   |
| –95%: ДИ              |          | 15,5   |
| +95% ДИ               |          | 259,5  |

Таблица 2 / Table 2

**Данные основных показателей нутриционного статуса в зависимости от уровня IL-6 в сыворотке крови**  
**Data of the main indicators of nutritional status depending on the level of IL-6 in blood serum**

| Показатель                                            | IL-6 норма      | IL-6 повышен    | p      |
|-------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$               | 2,09 $\pm$ 0,36 | 1,74 $\pm$ 0,47 | 0,0001 |
| Общий белок в сыворотке крови, г/л                    | 70,2 $\pm$ 4,2  | 66,6 $\pm$ 4,5  | 0,001  |
| Альбумин в сыворотке крови, г/л                       | 40,8 $\pm$ 2,3  | 36,1 $\pm$ 3,5  | 0,001  |
| Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл                  | 33,3 $\pm$ 1,5  | 27,8 $\pm$ 1,7  | 0,001  |
| Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л           | 4,84 $\pm$ 1,17 | 4,59 $\pm$ 1,08 | 0,009  |
| Трансферрин в сыворотке крови, г/л                    | 2,22 $\pm$ 0,39 | 1,79 $\pm$ 0,41 | 0,0001 |
| Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л           | 875 $\pm$ 200   | 838 $\pm$ 204   | 0,030  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                  | 27,9 $\pm$ 4,8  | 25,2 $\pm$ 4,9  | 0,0001 |
| Кожно-жировая складка над трицепсом, мм               | 17,4 $\pm$ 7,3  | 16,7 $\pm$ 6,4  | 0,214  |
| Окружность середины плеча бесфистульной руки, см      | 31,4 $\pm$ 4,1  | 28,3 $\pm$ 4,0  | 0,0001 |
| Окружность мышц плеча, см                             | 25,8 $\pm$ 3,1  | 23,0 $\pm$ 3,2  | 0,0001 |
| Жировая масса тела, кг, БИМ                           | 15,4 $\pm$ 14,6 | 12,1 $\pm$ 12,5 | 0,003  |
| Процентное содержание жировой массы тела, %, БИМ      | 29,2 $\pm$ 8,4  | 28,6 $\pm$ 8,6  | 0,989  |
| Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ                  | 28,5 $\pm$ 6,2  | 24,8 $\pm$ 5,7  | 0,0001 |
| Индекс массы скелетной мускулатуры, кг/м <sup>2</sup> | 9,9 $\pm$ 1,5   | 8,8 $\pm$ 1,5   | 0,0001 |

Таблица 3 / Table 3

**Результаты непараметрического корреляционного анализа уровня IL-6 в сыворотке крови с основными показателями нутриционного статуса**  
**Results of non-parametric correlation analysis of the level of IL-6 in blood serum with the main indicators of nutritional status**

| Показатель                                            | Rs     | p      |
|-------------------------------------------------------|--------|--------|
| Лимфоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$               | -0,565 | 0,0001 |
| Общий белок в сыворотке крови, г/л                    | -0,561 | 0,0001 |
| Альбумин в сыворотке крови, г/л                       | -0,872 | 0,0001 |
| Преальбумин в сыворотке крови, мг/дл                  | -0,743 | 0,0001 |
| Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л           | -0,106 | 0,006  |
| Трансферрин в сыворотке крови, г/л                    | -0,660 | 0,0001 |
| Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л           | -0,108 | 0,005  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                  | -0,455 | 0,0001 |
| Кожно-жировая складка над трицепсом, мм               | -0,063 | 0,145  |
| Окружность середины плеча бесфистульной руки, см      | -0,512 | 0,0001 |
| Окружность мышц плеча, см                             | -0,596 | 0,0001 |
| Жировая масса тела, кг, БИМ                           | -0,264 | 0,0001 |
| Процентное содержание жировой массы тела, %, БИМ      | -0,096 | 0,014  |
| Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ                  | -0,362 | 0,0001 |
| Индекс массы скелетной мускулатуры, кг/м <sup>2</sup> | -0,492 | 0,0001 |

Средняя концентрация IL-6 в сыворотке крови составила 11,1 [5,3;19,2] пг/мл. Выявлена взаимосвязь между уровнем IL-6 в сыворотке крови и длительностью ГД ( $R_s=0,217$ ,  $p=0,024$ ), но не с дозой диализа ( $R_s=0,0002$ ,  $p=0,999$ ). Средние значения IL-6 у пациентов без признаков БЭН составили 6,6 [3,7; 12,7] пг/мл, а у пациентов с БЭН практически в 3 раза выше – 22,5 [16,9; 26,7] пг/мл,  $p=0,001$ . При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа, в который в качестве зависимой переменной включена БЭН, а в качестве независимой переменной уровень IL-6 в сыворотке крови, получены результаты, представленные в таблице 1.

Высокий уровень IL-6 в сыворотке крови увеличивает вероятность развития БЭН (по методу ISRNM) в 63,4 раза ( $\chi^2=244,02$ ,  $p=0,0001$ ).

Число случаев БЭН у пациентов с нормальным уровнем IL-6 в сыворотке крови составило 2 из 218, число случаев БЭН с повышенным уровнем IL-6 в

сыворотке крови – 158 из 427. Следовательно, синдром развился у каждого третьего обследованного с гиперцитокинемией.

Характер изменения основных показателей нутриционного статуса в зависимости от уровня IL-6 в сыворотке крови представлен в таблице 2.

У пациентов с повышенным уровнем IL-6 были выявлены статистически значимо более низкие значения показателей БЭН (ИМТ, индекса массы скелетной мускулатуры, а также общего белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина и количества лимфоцитов крови), чем у пациентов с повышенным уровнем IL-6. При этом статистически значимых различий по процентному содержанию жировой массы тела, по данным БИМ, выявлено не было ( $p=0,989$ ).

При проведении непараметрического корреляционного анализа уровня IL-6 в сыворотке крови с основными показателями нутриционного статуса получены результаты, представленные в таблице 3.

Результаты непараметрического корреляционного анализа выявили значимые отрицательные взаимосвязи между уровнем IL-6 в сыворотке крови с основными показателями нутриционного статуса.

При проведении непараметрического корреляционного анализа несколько неожиданным для нас оказалось отсутствие взаимосвязи между уровнями СРБ и IL-6 в сыворотке крови ( $R_s = -0,047$ ,  $p = 0,226$ ).

Далее был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной использовали IL-6 в сыворотке крови, а в качестве независимых – основные показатели нутриционного статуса, представленные в таблице 3. В результате была получена следующая модель:

IL-6, пг/мл =  $93,9 - 1,83,0 \times$  Альбумин в сыворотке крови, г/л –  $0,211 \times$  Масса скелетной мускулатуры, кг, БИМ –  $0,727 \times$  Окружность мышц плеча, см.

$R^2 = 0,646$ ,  $F = 390,75$ ,  $p < 0,0001$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

Методы диагностики БЭН, принятые в РФ и за ее пределами, имеют ряд отличий. Мы осознанно следовали рекомендациям International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM), для того, чтобы иметь возможность сравнить распространенность данного синдрома в нашей стране с данными зарубежных исследователей. Выявленная нами распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение ГД, составила 24,9%, что сопоставимо с данными в экономически развитых странах. Развитие данного синдрома в общей популяции нередко связывают с изменениями, происходящими у лиц старческого возраста. Однако на нашей выборке была подтверждена взаимосвязь с длительностью ЗПТ, но не с возрастом. С одной стороны, это представляется логичным, так как старение, даже преждевременное, не сопровождается столь выраженной эндогенной интоксикацией, как тПН. С другой стороны – можно предположить, что диагностике и коррекции низкоуровневого системного воспаления уделяется недостаточно внимания.

Повышенные значения уровня IL-6 были определены у 66 % пациентов при отсутствии половых различий. Средние значения IL-6 у пациентов без признаков БЭН составили 6,6 пг/мл (что соответствует нормальным значениям IL-6 в сыворотке крови), а у пациентов с БЭН практически в 3 раза выше – 22,5 пг/мл. Данные однофакторного логистического регрессионного анализа показали, что высокий уровень IL-6 в сыворотке крови в десятки раз увеличивает вероятность развития БЭН.

У пациентов с повышенным уровнем IL-6 отмечено значимое изменение практически всех показателей, характеризующих наличие БЭН, включая снижение индекса массы скелетной мускулатуры. При этом обращало на себя внимание отсутствие

статистически значимого снижения по процентному содержанию жировой массы тела по данным БИМ.

Результаты корреляционного анализа IL-6 в сыворотке крови с основными показателями нутриционного статуса позволяют считать наиболее важными показателями, ассоциированными с гиперцитокинемией среди биохимических маркеров, – уровень преальбумина и альбумина в сыворотке крови, а среди антропометрических – окружность середины плеча бесфистульной руки и окружность мышц плеча. При этом величина коэффициентов корреляции для последних двух показателей практически одинакова. Поэтому для практического врача в рутинной практике, вероятно, можно ограничиться определением окружности середины плеча бесфистульной руки при выявлении пациентов, подозрительных на наличие гиперцитокинемии.

Результаты множественного пошагового регрессионного анализа также подтвердили, что уровень IL-6 наиболее тесно взаимосвязан с уровнем альбумина сыворотки крови, окружностью мышц плеча и массой скелетной мускулатуры. Все три показателя характеризуют гиперкатаболизм белка с истощением его соматического и висцерального пулов. Следовательно, можно считать, что даже начальное увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови требует активных действий для предотвращения развития БЭН.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют считать, что даже относительно небольшое увеличение концентрации IL-6 в сыворотке крови можно рассматривать как важный предвестник развития саркопении. Предполагаемый механизм связан с повышением экспрессии супрессора цитокинов SOCS-3 в мышцах. Высокий уровень SOCS-3 снижает синтез субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1), благодаря чему он подавляет внутриклеточный инсулиновый сигнальный путь, что приводит к активации каспазы-3 и убиквитин-протеасомной системы [12, 13]. Однако персистенция гиперпродукции IL-6 стимулирует деградацию мышечных белков не только в связи с блокадой инсулин/PI3K/Akt-сигнального пути [14]. Одновременно отмечается экспрессия сигнального преобразователя и активатора транскрипции-3 (Signal Transducers and Activators of Transcription 3; Stat3), а в дальнейшем экспрессия миостатина в мышцах гемодиализных пациентов [14]. Увеличение продукции последнего происходит также в связи с тем, что Stat3 повышает экспрессию CCAAT/enhancer-binding protein  $\delta$  (C/EBP $\delta$ ) [15]. Отсутствие взаимосвязи между уровнем СРБ, одного из ведущих маркеров острого воспаления, и уровнем IL-6 в сыворотке крови мы рассматриваем как дополнительное косвенное подтверждение того, что

повышение уровня IL-6 в сыворотке крови у пациентов, получающих ГД, можно рассматривать не как острофазовую воспалительную реакцию, а как проявление системного хронического воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что широкая распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, тесно взаимосвязана с нарушением баланса системы про- и противовоспалительных цитокинов. Увеличение длительности ЗПТ сопровождается повышением уровня IL-6 в сыворотке крови. Следовательно, данный цитокин можно рассматривать как терапевтическую мишень профилактики и лечения саркопении у диализных пациентов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Journal of Renal Nutrition* 2018;28(6):380–392. doi: 10.1053/j.jrn.2018.08.006
2. Kramer A, Pippias M, Noordzij M et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J* 2019;12(5):702–720. doi: 10.1093/ckj/sfz011
3. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(1): 61–66. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.045
4. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients* 2017;9(4):399. doi: 10.3390/nu9040399
5. 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;73(4):391–398. doi: 10.1038/sj.ki.5002585
6. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(3):254–262. doi: 10.1097/MCO.0000000000000171
7. Gregg LP, Carmody T, Le D et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Depression and Protein-Energy Wasting in Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2020;5(3):318–330. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.009
8. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(3):254–262. doi: 10.1097/MCO.0000000000000171
9. Perez Vogt B, Costa Teixeira Caramori J. Are Nutritional Composed Scoring Systems and Protein-Energy Wasting Score Associated With Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients? *J Ren Nutr* 2016;26(3):183–189. doi: 10.1053/j.jrn.2015.11.003
10. Sabatino A, Regolisti G, Karupiah T et al. Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Clin Nutr* 2017;36(3):663–671. doi: 10.1016/j.clnu.2016.06.007
11. Kang SS, Chang JW, Park Y. Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients* 2017;9(4):pii: E399. doi: 10.3390/nu9040399
12. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(9):504–516. doi: 10.1038/nrneph.2014.112
13. Rui L, Yuan M, Frantz D et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002;277(44):42394–42398. doi: 10.1074/jbc.C200444200
14. Zhang L, Ran L, Garcia GE et al. Chemokine CXCL16 regu-

lates neutrophil and macrophage infiltration into injured muscle, promoting muscle regeneration. *Am J Pathol* 2009; 175(6):2518–2527. doi: 10.2353/ajpath.2009.090275

15. Zhang L, Pan J, Dong Y et al. Stat3 activation links a C/EBP $\delta$  to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. *Cell Metab* 2013; 18(3):368–379. doi: 10.1016/j.cmet.2013.07.012

## Сведения об авторах:

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

Доц. Лаврищева Юлия Владимировна, канд. мед. наук 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, кафедра факультетской терапии с клиникой. Тел.: 8(921)7901007; e-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785.

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 ID: 0000-0002-9455-1043

## About the authors:

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

Associate Professor Yulia V. Lavrischeva, MD, PhD 197341, Russia, St-Petersburg, str. Akkuratova 2. Almazov National Medical Research Centre, Department of Faculty Therapy with Clinic. Phone: 8(921)7901007; E-mail: lavrischeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3073-2785

Prof. Aleksandr Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci Russia, 199106, 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: 0000-0002-9455-1043

**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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 15.12.2022;  
одобрена после рецензирования 01.04.2023;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 15.12.2022;  
approved after reviewing 01.04.2023;  
accepted for publication 10.04.2023.

© Д.А. Чемоданова, А.А. Виноградов, В. Цао, Т.Н. Краснова, Н.В. Чеботарева, 2023  
УДК 616.611-02-036.12-08.276.2

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-72-77

## КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 В КРОВИ И МОЧЕ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*Дарья Александровна Чемоданова<sup>1✉</sup>, Анатолий Александрович Виноградов<sup>2</sup>,  
Вэньцзин Цао<sup>3</sup>, Татьяна Николаевна Краснова<sup>4</sup>, Наталья Викторовна Чеботарева<sup>5</sup>*

<sup>1,2,4</sup> Кафедра внутренних болезней, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>3,5</sup> кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>1</sup> chemodanova\_daria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0649-7700>

<sup>2</sup> anatoliy\_vinogradov@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7529-0215>

<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

<sup>4</sup> krasnovamgu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7647-3942

<sup>5</sup> natasha\_tcheb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** В механизмах иммунного воспаления при хроническом гломерулонефрите (ХГН) важное значение имеет активация Т-клеточного звена иммунитета. В патогенезе некоторых форм ХГН наиболее значимыми предполагают Th1- и Th2-клетки, в то время как активация Th17-клеток с продукцией ИЛ-17 оценена лишь в единичных исследованиях. **ЦЕЛЬ:** оценить клиническое значение определения уровня ИЛ-17 в моче и сыворотке крови при ХГН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 40 больных с морфологически подтвержденным ХГН активного течения в возрасте от 18 до 75 лет, среди них 10 пациентов – с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), 6 пациентов – с мезангиокапиллярным гломерулонефритом, 15 пациентов – с IgA нефропатией, 9 пациентов – с мембранозной нефропатией. Контрольная группа включала 10 здоровых пациентов. Уровень ИЛ-17 в моче и сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа. Для мочевого показателя было рассчитано отношение к креатинину мочи. Уровень ИЛ-17 в моче и сыворотке сопоставляли с показателями протеинурии, тяжестью НС, почечной дисфункции, выраженностью артериальной гипертензии и суточной экскрецией натрия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с ХГН уровень ИЛ-17 в моче был выше, чем у здоровых лиц. Среди морфологических форм наиболее высокие показатели выявлены у больных с ФСГС, особенно у больных с почечной дисфункцией и артериальной гипертензией. Выявлены прямая корреляция с натрием сыворотки крови и обратная корреляция с рСКФ и мочевой экскрецией натрия. Достоверных корреляций сывороточного уровня ИЛ-17 с клинико-лабораторными показателями активности нефрита не выявлено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных с ХГН выявляется повышенный уровень ИЛ-17 в моче по сравнению со здоровыми лицами. Высокое содержание ИЛ-17 в моче отмечается у больных с ФСГС. ИЛ-17 может участвовать в механизмах задержки натрия и развитии артериальной гипертензии у больных с НС.

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, ИЛ-17, нефротический синдром, протеинурия, Т-клеточное звено иммунитета

**Для цитирования:** Чемоданова Д.А., Виноградов А.А., Цао В., Краснова Т.Н., Чеботарева Н.В. Концентрация интерлейкина-17 в крови и моче у больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2023;27(2):72-77. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-72-77

## THE CONCENTRATION OF INTERLEUKIN-17 IN THE BLOOD AND URINE OF PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME

*Daria A. Chemodanova<sup>1✉</sup>, Anatoliy A. Vinogradov<sup>1</sup>, Venzsin Cao<sup>2</sup>,  
Tatiana N. Krasnova<sup>1</sup>, Natalya V. Chebotareva<sup>2</sup>*

<sup>1,2,4</sup> Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russia

<sup>3,5</sup> Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Institute of Clinical Medicine, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>1</sup> chemodanova\_daria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0649-7700>

<sup>2</sup> anatoliy\_vinogradov@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7529-0215>

<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

<sup>4</sup> krasnovamgu@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7647-3942

<sup>5</sup> natasha\_tcheb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** In the mechanisms of immune inflammation in chronic glomerulonephritis (CGN), activation of T-cells plays an important role. The role of Th1 and Th2 cells in the pathogenesis of some forms of CGN has been well studied, while the activation of Th17 cells in CGN has been only evaluated in isolated studies. **THE AIM:** to evaluate the value of determining the level of IL-17 in urine and blood serum in chronic glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** Adult patients with active CGN (N=40) were recruited aged from 18 to 75 years. Ten patients had focal segmental glomerulosclerosis, 6 had membranoproliferative glomerulonephritis, 15 had IgA nephropathy, and 9 had membranous nephropathy at histological examination. The control group included 10 healthy subjects. The IL-17A levels in the urine and blood serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The IL-17A levels in the urine were calculated as the ratio to urinary creatinine. The levels of IL-17 in urine and blood serum were compared with the indicators of proteinuria, albumin, creatinine, serum sodium, also the severity of hypertension, edema and daily sodium excretion. **RESULTS.** The results of our study showed a significantly higher concentration of IL-17 in urine in patients with a marked decrease in renal function. Also, the levels of IL-17 in urine directly correlated with serum sodium and inversely correlated with eGFR. We also found an association between increase levels of IL-17 in urine with arterial hypertension and the severity of edema. There were no significant correlations of IL-17 in blood serum and other laboratory indicators of nephritis activity. **CONCLUSION.** Patients with CGN have increase levels of IL-17 in the urine compared to healthy subjects. A more significant increase of IL-17 in urine is observed in patients with high clinical activity of HCG. IL-17A may participate in the mechanisms of sodium retention, the development of hypertension and edema in patients with nephrotic syndrome.

**Keywords:** glomerulonephritis, IL 17, nephrotic syndrome, proteinuria, T cell

**For citation:** Chemodanova D.A., Vinogradov A.A., Cao V., Krasnova T.N., Chebotareva N.V. The concentration of interleukin-17 in the blood and urine of patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):72-77. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-72-77

## ВВЕДЕНИЕ

В развитии и прогрессировании иммунного воспаления при хроническом гломерулонефрите (ХГН) важное значение отводят Т-лимфоцитам-хелперам. В настоящее время ряд исследований посвящены изучению роли активации Th1 и Th2 в развитии пролиферативных форм нефрита и нефрита при системном васкулите [1–5]. Некоторые исследования продемонстрировали повышение продукции ИЛ-17 Th17-клетками при системной красной волчанке, бронхиальной астме, псориазическом и ревматоидном артрите [6–9]. В то же время, участие Th17-клеток в патогенезе ХГН изучено недостаточно, но известно, что активация Th17 может наблюдаться при некоторых формах хронического гломерулонефрита [10, 11].

Кроме того, по результатам ряда экспериментальных работ предполагается участие ИЛ-17 в механизмах артериальной гипертензии и задержки натрия в почке [12]. Например, было показано, что ИЛ-17 может регулировать активность как проксимальных, так и дистальных натриевых транспортеров через индуцируемую глюкокортикоидами протеинкиназу 1 (SGK1), что способствует задержке натрия [13]. Данные экспериментальные исследования предполагают, что цитокин ИЛ-17 может участвовать в регуляции водно-солевого баланса и, следовательно, в поддержании уровня артериального давления. Исследований роли ИЛ-17 в задержке натрия и воды при заболеваниях почек у человека не проводилось.

Целью нашего исследования была оценка клинического значения определения ИЛ-17 в

моче и сыворотке крови при хроническом гломерулонефрите.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

## Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование включены 40 больных с активным течением и морфологически верифицированным диагнозом хронического гломерулонефрита, из них 16 (40%) женщин и 24 (60%) мужчины в возрасте от 18 до 75 лет, средний возраст составил 37 [26,2–54,9] лет. В исследование вошли 10 пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), 6 пациентов – с мембрано-пролиферативным гломерулонефритом (МПГН), 15 пациентов – с IgA-нефропатией и 9 пациентов – с мембранозной нефропатией (МН).

Клинико-лабораторное обследование пациентов включало измерение артериального давления, уровня протеинурии, общего белка, альбумина, креатинина, натрия в сыворотке крови и моче. Клиническая характеристика представлена в таблице.

У половины пациентов выявлялся нефротический синдром. У 24 пациентов наблюдалась артериальная гипертензия, у 15 пациентов выявлена дисфункция почек с  $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  (медиана креатинина 159,4 [129,2–173,0] мкмоль/л). У 11 пациентов отмечали умеренный отечный синдром, у 9 – тяжелый отечный синдром до степени анасарки. У 30 больных отбор образцов мочи проводился до начала иммуносупрессивной терапии, у 10 больных – на фоне иммуносупрессивной терапии.

Таблица / Table

**Клиническая характеристика  
обследованных пациентов**  
**Clinical characteristics of the examined patients**

| Показатель                                          | n=40                |
|-----------------------------------------------------|---------------------|
| Возраст, годы                                       | 37 [26,2–54,9]      |
| Пол (М), n (%)                                      | 24 (60)             |
| Почечная морфология                                 |                     |
| ФСГС                                                | 10 (25)             |
| МН                                                  | 9 (22,5)            |
| МПГН                                                | 6 (15)              |
| IgA-нефропатия                                      | 15 (37,5)           |
| Артериальная гипертензия, n (%)                     | 20 (50)             |
| Протеинурия, г/сут                                  | 2,53 [1,22–4,83]    |
| Альбумин сыворотки, г/л                             | 26,6 [22,3–34,5]    |
| Креатинин, мкмоль/л                                 | 119,7 [81,8–159,68] |
| рСКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>            | 52,6 [40,4–89,2]    |
| рСКФ СКД-EPI <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%) | 15 (37,5)           |
| Нефротический синдром, n (%)                        | 20 (50)             |

Примечание. ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, МН – мембранозная нефропатия, МПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит

Контрольная группа состояла из 10 здоровых пациентов, из них 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 19 до 58 лет, медиана возраста составляла 29 лет. Все участники подписали информированное согласие на проводимое исследование.

Уровень ИЛ-17 определяли в образцах мочи и сыворотки крови при помощи иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией (Bender MedSystems, Австрия). Для мочевого показателя было рассчитано отношение к креатинину мочи.

#### Статистический анализ данных

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0. Все измерения проверены на нормальное распределение с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Рассчитывали медиану и интерквартильный интервал, включающий 25-й и 75-й процентиля. Статистическую значимость различий в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различий в трех группах и более оценивали с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. Определяли коэффициент корреляции Спирмена. Все различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### ИЛ-17 в моче у больных с ХГН

У больных с ХГН уровень ИЛ-17 в моче был достоверно выше, чем у здоровых лиц. При рассмотрении экскреции ИЛ-17 в зависимости от морфологической формы нефрита оказалось, что уровень этого фактора достоверно выше у пациентов с ФСГС, чем при других морфологических формах. Статистически значимых различий в экскреции ИЛ-17 между МН, IgA-нефропатией и МПГН выявлено не было (рисунок).

Не было установлено значимых корреляций между уровнем ИЛ-17 и показателями протеинурии ( $R_s = -0,267$ ,  $p = 0,161$ ) и альбумина сыворотки ( $R_s = -0,006$ ,  $p = 0,977$ ) – показателей наличия и тяжести НС.

Однако отмечено изменение экскреции ИЛ-17 с мочой в зависимости от стадии ХБП. У больных с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечался достоверно более высокий показатель ИЛ-17 в моче 2,99 [2,98; 3,00] пг/г Кр, чем у больных с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 2,97 [2,96; 2,99] пг/г Кр,  $p < 0,05$ . У больных с артериальной гипертензией уровень ИЛ-17 в моче также был достоверно выше – 2,99 [2,95–3,14] пг/г Кр, чем у пациентов с нормальным уровнем артериального давления – 2,97 [2,94–2,98] пг/г Кр,  $p < 0,05$ .

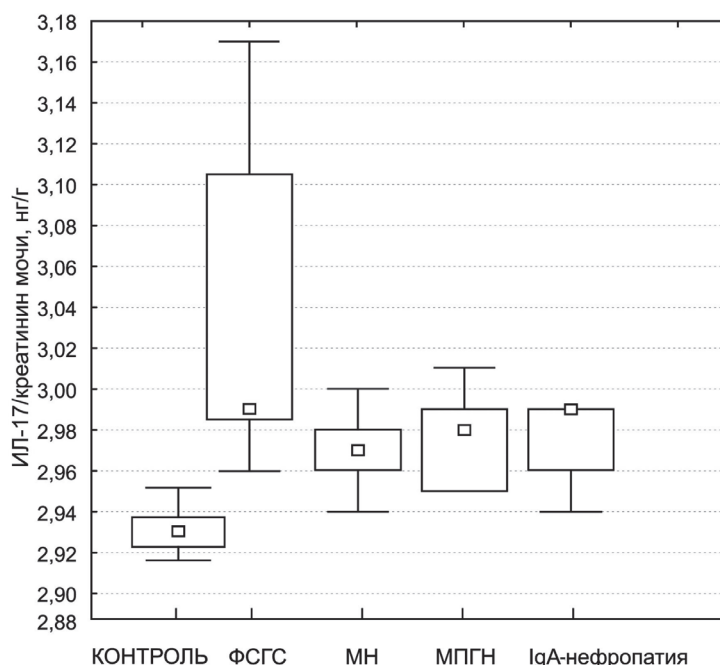


Рисунок. ИЛ-17 в моче у больных с различными морфологическими формами ХГН. ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз; МН – мембранозная нефропатия; МПГН – мембранопротеративный гломерулонефрит.  $p < 0,01$  по сравнению группы ФСГС с другими формами ХГН и здоровым контролем.

Figure. IL-17 in the urine of patients with various morphological forms of CGN. FSGS – focal segmental glomerulosclerosis; MN – membranous nephropathy; MPGN – membranoproliferative glomerulonephritis.  $p < 0.01$  compared to the FSGS group with other forms of CGN and healthy controls.

Концентрация ИЛ-17 в моче коррелировала прямо с концентрацией натрия в сыворотке крови ( $R_s=0,415$ ,  $p<0,05$ ) и обратно – с показателем экскреции натрия с мочой ( $R_s=0,367$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того, у больных с генерализованными отеками (анасаркой) отмечена более высокая экскреция ИЛ-17 с мочой –  $2,99$  [ $2,98-3,14$ ] пг/г Кр, чем в группе больных НС с умеренным отеком синдромом –  $2,96$  [ $2,94-2,99$ ] пг/г Кр.

#### **ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с ХГН**

Не было получено достоверных корреляций сывороточного показателя ИЛ-17 с суточной протеинурией ( $R_s=-0,238$ ,  $p=0,233$ ), альбумином сыворотки ( $R_s=0,185$ ,  $p=0,357$ ), уровнем креатинина сыворотки ( $R_s=-0,008$ ,  $p=0,969$ ) и рСКФ ( $R_s=-0,067$ ,  $p=0,749$ ), а также уровнем натрия в моче и сыворотке крови.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

Роль различных подклассов Т-клеток подтверждена исследованиями последних лет в развитии и прогрессировании многих аутоиммунных заболеваний [1, 2, 6–9], а в настоящее время изучается так же и в патогенезе почечного повреждения [10, 14, 15]. Согласно принятой модели иммунного воспаления, Th0 дифференцируются в Th17-лимфоциты под влиянием цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-23, которые называются Th17-ассоциированными цитокинами. ИЛ-17, в свою очередь, индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов и хемокинов, усиливая приток различных субпопуляций лейкоцитов в очаг воспаления, увеличивая тяжесть и длительность повреждения [16–18].

Мы изучили концентрацию ИЛ-17 в сыворотке и моче у больных с различными вариантами нефропатии и установили повышение экскреции ИЛ-17 с мочой при активных формах нефрита с НС по сравнению со здоровыми лицами. Не было получено достоверных корреляций сывороточного показателя ИЛ-17 с клинико-лабораторными признаками активности нефрита, что свидетельствует в большей степени в пользу локальной почечной активации Th17-клеток и большей информативности изучения ИЛ-17 в моче.

Наши данные согласуются с результатами К. Matsumoto и соавт., которые также наблюдали изменение концентрации ИЛ-17 в моче, но не в сыворотке крови у больных нефритом, что подтверждает вывод о преимущественно локальной почечной продукции этого цитокина [19].

Мы установили более высокую концентрацию ИЛ-17 в моче в группе больных с ФСГС. Полученные нами результаты могут быть объяснены

данными экспериментальных исследований, продемонстрировавших способность ИЛ-17 снижать экспрессию подоцитарных белков, активировать апоптоз подоцитов и запускать процессы склероза в ткани почки [10, 20–22]. L.L. Liu и соавт. наблюдали значительное увеличение количества Th17-клеток, Th17-связанных цитокинов (ИЛ-17 и ИЛ-23), а также снижение количества Т-регуляторных (Т-рег) противовоспалительных клеток в периферической крови у больных с болезнью минимальных изменений (БМИ) [11]. Показатель отношения Th17/Tрег увеличивался по мере повышения протеинурии и снижения альбумина сыворотки и возвращался к показателям у здоровых лиц после начала лечения кортикостероидами. Таким образом, Th17-клетки посредством влияния на подоциты могут принимать участие в патогенезе, в том числе, подоцитопатий – БМИ и ФСГС, о чем свидетельствуют полученные нами данные.

Полагают, что нарастание концентрации ИЛ-17 в моче может быть вызвано локальной активацией Th17 в проксимальных и дистальных извитых канальцах почек [13, 23] в процессе прогрессирования нефрита и нарастания фиброзных изменений. Вне зависимости от выраженности протеинурии уровень ИЛ-17 в моче в нашем исследовании был значимо выше у больных с нарушением функции почек. Мы также выявили некоторую умеренную корреляцию между уровнем ИЛ-17 в моче с артериальной гипертензией и появлением отеочного синдрома. В настоящее время развитие артериальной гипертензии и отеочного синдрома у больных с нефротическим синдромом связывают с задержкой натрия в канальцах при протеолитической активации эпителиальных натриевых каналов (ENaC). При этом плазмин считают основным протеолитическим ферментом, активирующим эпителиальные натриевые каналы у пациентов с высокой протеинурией [12]. Тем не менее, в эксперименте у мышей с нефротическим синдромом задержка натрия наблюдается даже в отсутствие в моче плазмينا, таким образом подтверждая, что экскреция плазмина не является единственным механизмом для активации ENaC [23]. Предполагают, что иммунные клетки и цитокины при иммунном воспалении в почке могут непосредственно активировать ENaC, вызывая задержку натрия с развитием артериальной гипертензии и отеков. Так, A.E. Norlander et al. показали, что ИЛ-17A может влиять на ангиотензин II-индуцируемые транспортеры натрия в почке, а именно, обменник натрия-водорода (NHE3) и котранспортер натрия и хлоридов [13]. Мы также заметили тенденцию к более высокой экскреции ИЛ-17A с мочой у боль-

ных с НС, выраженными отеками и артериальной гипертензией, хотя такая взаимосвязь могла оказаться случайной, что требует дальнейших исследований в этом направлении на большей группе больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ХГН отмечается повышение уровня ИЛ-17 в моче по сравнению со здоровыми лицами. Наиболее значимое повышение ИЛ-17 в моче выявляется у больных с ФГС с нарушением функции почек и артериальной гипертензией. Кроме того, экскретируемый с мочой ИЛ-17 может принимать участие в механизмах задержки натрия у больных с нефротическим синдромом.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Homey B. After TH1/TH2 now comes Treg/TH17: significance of T helper cells in immune response organization. *Der Hautarzt* 2006;57(8):730–732. doi: 10.1007/s00105-006-1199-3
- Maloy KJ. The Interleukin-23/Interleukin-17 axis in intestinal inflammation. *J Intern Med* 2008;263(6):584–590. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01950.x
- Nogueira E, Hamour S, Sawant D et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(7):2209–2217. doi: 10.1093/ndt/gfp783
- Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2006;212(1):8–27. doi: 10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x
- Chadban SJ, Atkins RC. Glomerulonephritis. *Lancet* 2005;365;9473:1797–1806
- Lai Kwan Lam Q, King Hung Ko O, Zheng BJ, Lu L. Local BAFF gene silencing suppresses Th17-cell generation and ameliorates autoimmune arthritis. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105(39):14993–14998. doi: 10.1073/pnas.0806044105
- Molet S, Hamid Q, Davoine F et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(3):430–438. doi: 10.1067/mai.2001.117929
- Chen DY, Chen YM, Wen MC et al. The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis. *Lupus* 2012;21(13):1385–1396. doi: 10.1177/0961203312457718
- Mansouri M, Mansouri P, Raze AA, Jadali Z. The potential role of Th17 lymphocytes in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2018;93(1):63–66. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186123
- Araya C, Diaz L, Wasserfall C et al. T regulatory cell function in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(9):1691–1698. doi: 10.1007/s00467-009-1214-x
- Liu LL, Qin Y, Cai JF et al. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin Immunol* 2011;139(3):314–320. doi: 10.1016/j.clim.2011.02.018
- Xiao M, Bohnert BN, Aypek H et al. Plasminogen deficiency does not prevent sodium retention in a genetic mouse model of experimental nephrotic syndrome. *Acta Physiologica* 2021;231(1). doi: 10.1111/apha.13512
- Norlander AE, Saleh MA, Kamat NV et al. Interleukin 17A regulates renal sodium transporters and renal injury in angiotensin-induced hypertension. *Hypertension* 2016;68(1):167–174. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.07493
- Stangou M, Bantis C, Skoularopoulou M. Th1, Th2 and Treg/T17 cytokines in two types of proliferative glomerulonephritis. *Indian J Nephrol* 2016;26(3):159. doi: 10.4103/0971-4065.159303
- Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney International* 2010;77(12):1070–1075. doi: 10.1038/ki.2010.102
- Niemir ZI, Ondracek M, Dworacki G et al. In situ upregulation of IL-10 reflects the activity of human glomerulonephritides. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):80–92. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669428
- Ouyang W, Rutz S, Crellin NK et al. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol* 2011;29(1):71–109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312
- Zhang R, Li Q, Chuang PY et al. Regulation of pathogenic Th17 cell differentiation by IL-10 in the development of glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2013;183(2):402–412. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.05.001
- Matsumoto K, Kanmatsuse K. Increased Urinary Excretion of Interleukin-17 in Nephrotic Patients. *Nephron* 2002;91(2):243–249. doi: 10.1159/000058399
- Ogura H, Murakami M, Okuyama Y et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 2008;29(4):628–636. doi: 10.1016/j.immuni.2008.07.018
- Shao XS, Yang XQ, Zhao XD et al. The prevalence of Th17 cells and FOXP3 regulate T cells (Treg) in children with primary nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(9):1683–1690. doi: 10.1007/s00467-009-1194-x
- Steinmetz OM, Summers SA, Gan P et al. The Th17-defining transcription factor RORγt promotes glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(3):472–483. doi: 10.1681/asn.2010040435
- Bohnert BN, Daiminger S, Wörn M, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) is not essential for epithelial sodium channel (ENaC)-mediated sodium retention in experimental nephrotic syndrome. *Acta Physiologica* 2019;227(4). doi: 10.1111/apha.13286

## Сведения об авторах:

Чемоданова Дарья Александровна

119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней, аспирант. Тел.: (926)9506563; E-mail: chemodanova\_daria@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0649-7700

Виноградов Анатолий Александрович

119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней, аспирант. Тел.: (985)1179371; E-mail: anatoliy\_vinogradov@list.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7529-0215

Вэньцзин Цао

119048, Россия, Москва, ул. Трубетская, д. 8. Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института Клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), аспирант. https://orcid.org/0000-0003-2128-8560

Доц. Краснова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук

119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундамен-

тальной медицины, кафедра внутренних болезней, доцент.  
Тел.: (985)2952711; E-mail: krasnovamgu@yandex.ru. ORCID:  
0000-0002-7647-3942

Проф. Чеботарева Наталья Викторовна, д-р мед. наук  
119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Кафедра вну-  
тренних, профессиональных болезней и ревматологии Ин-  
ститута клинической медицины федерального государствен-  
ного автономного образовательного учреждения высшего  
образования «Первый Московский государственный меди-  
цинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России  
(Сеченовский университет), <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

#### About the authors:

Postgraduate Daria A. Chemodanova MD  
119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory, 1. M.V. Lomonosov  
Moscow State University, Faculty of Medicine, Department of  
Internal Diseases. Phone: (926)9506563; E-mail: chemodanova\_  
daria@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0649-7700

Postgraduate Anatoliy A. Vinogradov MD  
119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory, 1. M.V. Lomonosov  
Moscow State University, Faculty of Medicine, Department of In-  
ternal Diseases. Phone: (985)1179371; E-mail: anatoliy\_vinogra-  
dov@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7529-0215>

Postgraduate Venzsin Cao MD  
119048, Russia, Moscow, Trubezkaya Str, 8, First Moscow State  
Medical University (Sechenov University), Nephrology Depart-

ment. Phone: (905)5434250; E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

Associate prof. Tatiana N. Krasnova MD, PhD  
119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory, 1. M.V. Lomonosov  
Moscow State University, Faculty of Medicine, Department of  
Internal Diseases. Phone: (985)2952711; E-mail: krasnovamgu@  
yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7647-3942

Prof. Natalya V. Chebotareva MD, PhD, DMedSci  
119048, Russia, Moscow, Trubezkaya Str, 8, First Moscow State  
Medical University (Sechenov University), Nephrology Depart-  
ment. Phone: (905)5434250; E-mail: natasha\_tcheb@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2128-8560>

**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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 14.03.2022;  
одобрена после рецензирования 02.09.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 14.03.2022;  
approved after reviewing 02.09.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

© А.Т. Махиева, А.М. Мамбетова, 2023  
УДК 616.61-036.12-08-06 :616.1 :66.046.41

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-78-84

## РОЛЬ СКЛЕРОСТИНА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК С5Д

Азиза Тахировна Махиева<sup>1✉</sup>, Анета Мухамедовна Мамбетова<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Россия

<sup>1</sup> Tm\_aziza@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1794-1830>

<sup>2</sup> amm-0007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** изучить взаимосвязи склеростина крови с клиническими параметрами и его влияние на вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации у больных с ХБП С5Д. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование одномоментное, когортное с включением 84 больных с ХБП 5Д стадии, получавших терапию гемодиализом, из них 40 (47,6%) пациентов женского пола и 44 (52,4%) – мужского пола. Средний возраст составил  $55,6 \pm 14,9$  года. Обследование включало, помимо рутинных исследований, проведение эхокардиоскопии с оценкой кальцификации клапанов сердца, рентгенографии живота в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты, анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевые обмен (уровни сывороточных склеростина, 1,25(OH)D, FGF-23, A-klotho, паратиреоидного гормона, фосфора и кальция). Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., USA). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было показано, что уровень склеростина выше у лиц пожилого возраста, а также у тех, кто имеет признаки гипопроteinемии и гипоальбуминемии, косвенно свидетельствующие о наличии белково-энергетической недостаточности. Имеется связь склеростина крови с FGF-23 и Alpha-klotho. С точки зрения вероятного влияния на процессы сердечно-сосудистой кальцификации, данная связь показывает свою однонаправленность. Повышение уровня склеростина в крови ассоциировалось с риском обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации, т. е. наиболее высокий уровень склеростина в крови соответствовал наиболее выраженной степени кальцификации. Наравне с нарастанием уровня склеростина подтверждена взаимосвязь дефицита 1,25(OH)D с сердечно-сосудистой кальцификацией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Высокий уровень склеростина в сыворотке крови более 92,5 пмоль/л у больных с ХБП С5Д повышает риск обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации (кальцификации стенки аорты и клапанов сердца). Повышение уровня склеростина происходит во взаимосвязи с ростом уровня FGF-23 и снижением 1,25(OH)D.

**Ключевые слова:** склеростин, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая кальцификация

**Для цитирования:** Махиева А.Т., Мамбетова А.М. Роль склеростина в формировании сердечно-сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С5Д. *Нефрология* 2023;27(2):78-84. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-78-84

## THE ROLE OF SCLEROSTIN IN THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR CALCIFICATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE C5D

Aziza T. Makhieva<sup>1✉</sup>, Aneta M. Mambetova<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Department of General medical practice, gerontology, public health and public health, Kabardino-Balkar state University named after Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia

<sup>1</sup> Tm\_aziza@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1794-1830>

<sup>2</sup> amm-0007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

### ABSTRACT

**THE AIM:** to study the relationship of blood sclerostin with clinical parameters and its influence on the probability of detection of cardiovascular calcification in patients with CKD C5D. **PATIENTS AND METHODS.** The study was a single-stage, cohort study involving 84 patients with stage 5D CKD who received hemodialysis therapy, including 40 (47.6%) female patients and 44 (52.4%) male patients. The average age was  $55.6 \pm 14.9$  years. The examination included, in addition to routine studies, echocardiography with an assessment of calcification of the heart valves, abdominal radiography in the lateral projection with an assessment of aortic calcification, analysis of indicators that characterize phosphorus-calcium metabolism (serum sclerostin levels, 1,25(OH)D, FGF-23, A-klotho, PTH, P and Ca blood). Statistical analysis was performed using the computer program STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., USA). **RESULTS.** It was shown that the level of sclerostin is higher in the elderly, as well as those who have signs of hypoproteinemia and hypoalbuminemia, indirectly indicating the presence of protein-energy deficiency. There is an Association of blood sclerostin with FGF-23 and Alpha-klotho. From the point of view of the probable influence

on the processes of cardiovascular calcification, this relationship shows its unidirectionality. Increased blood sclerostin levels have been shown to be associated with the risk of detecting signs of cardiovascular calcification. Moreover, it is shown that the higher the level of sclerostin in the blood, the more pronounced the degree of this calcification. Along with the increase in the level of sclerostin, the ability of a deficit of 1.25(OH)D to lead to the development of calcification was confirmed. **CONCLUSION.** A high level of sclerostin in the blood serum of more than 92.5 pmol / l in patients with CKD C5D increases the risk of detecting signs of cardiovascular calcification (calcification of the aortic wall and heart valves). An increase in sclerostin levels occurs in conjunction with an increase in FGF-23 and a decrease in 1.25(OH)D.

**Keywords:** sclerostin, chronic kidney disease, cardiovascular calcification

**For citation:** Makhieva A.T., Mambetova A.M. The role of sclerostin in the formation of cardiovascular calcification in chronic kidney disease C5D. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):78-84. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-78-84

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире отмечается рост распространенности хронической болезни почек (ХБП), требующий проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. При этом лечение гемодиализом (ГД) и гемодиализацией (ГДФ) является рутинным и самым распространенным методом замещения почечной функции при ХБП C5. Темпы прироста количества больных с ХБП C5D существенно опережают прирост численности популяции в целом (7% против 1,2%) [2]. В России за последние два десятилетия численность больных, получающих ЗПТ, возросла в несколько раз, и в настоящее время насчитывается 54 953 больных или 374,4 больных на ЗПТ на 1 млн населения [3].

При этом важной задачей является улучшение качества и продолжительности жизни диализных пациентов за счет привлечения резервов медикаментозной терапии [4]. Основной причиной смертности пациентов с ХБП C5 являются сердечно-сосудистые осложнения, распространенность которых среди диализной когорты приблизительно в десять раз выше, чем в популяции в целом [5]. По результатам многоцентровых исследований CONTRAST и US HEMO, а также по данным регистра ERA-EDTA, сердечно-сосудистая смертность у больных с ХБП C5D составляет 34–74,9/1000 человеко-лет [6].

Повышенный риск неблагоприятных исходов у диализных больных во многом объясняется высокими темпами кальцификации клапанов сердца и крупных сосудов, развитием резистентной артериальной гипертензии (АГ) и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Важными регуляторами кальций-фосфорного гомеостаза и процессов внекостной кальцификации, помимо паратормона (ПТГ) и витамина D, являются такие морфогенетические белки, как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), фетунин А, остеопротегерин, A-klotho, склеростин, активин А и ряд других [7, 8]. Важную роль в регуляции костно-минеральных нарушений при ХБП

играет склеростин, который стимулирует образование остеобластов из мезенхимальных клеток-предшественников [9]. Склеростин синтезируется остеокитами и передается через расширения на отростках этих клеток остеобластам. Модулятором синтеза склеростина является, в частности, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). При ХБП происходит повышение уровня склеростина в крови, причем по мере прогрессирования ХБП наблюдается более рост его уровня [10]. Склеростин также является независимым фактором риска сердечно-сосудистых исходов у больных с ХБП 3–5 стадий и смерти больных на диализе [11]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи склеростина с клиническими параметрами и его возможного влияния на вероятность развития сердечно-сосудистой кальцификации у больных с ХБП C5D.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование одномоментное, когортное с включением 84 больных с ХБП 5D стадии, получавших терапию гемодиализом, из них 40 (47,6%) пациентов – женского пола и 44 (52,4%) – мужского пола. Средний возраст составил 55,6 $\pm$ 14,9 года.

Критерии включения в исследование: больные старше 18 лет с ХБП 5D стадии, получающие лечение хроническим гемодиализом не менее двух лет; информированное добровольно согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: патология паращитовидной железы, не связанная с хронической почечной недостаточностью, другие эндокринопатии, за исключением сахарного диабета; неконтролируемый прием витамина D, препаратов кальция; наличие указаний в анамнезе на наркоманию любого генеза и алкоголизм; психические нарушения; патология костной ткани, не связанная с ХПН.

Обследование пациентов осуществлялось по единому предварительно утвержденному протоколу, согласно которому всем больным выполнялись рутинные исследования, тонометрия с определением систолического, диастолического,

пульсового и среднегемодинамического давления (САД, ДАД, ПД, СГД), а также эхокардиоскопия с оценкой кальцификации клапанов сердца в соответствии с рекомендациями ISN, рентгенография живота в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты с использованием шкалы Kaupilla, анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен (уровня сывороточного склеростина, 1,25(OH)D, FGF-23, A-klotho, паратгормона – ПТГ, Р и Са крови). Для определения уровня склеростина в сыворотке крови использовался набор Biomedica ELISA Kit (Austria). Проводилось деление группы обследованных по медиане склеростина, которая составила 92,5 пмоль/л. Для сравнения значений уровня склеростина с нормальными значениями использовали данные группы здоровых добровольцев (Милованова Л.Ю., 2017), Причинами ХБП являлись: хронический гломерулонефрит (40,1%), диабетическая нефропатия (28,3%) и хронический тубулоинтерстициальный нефрит различной этиологии (16,1%), реже встречались гипертоническая нефропатия (11,5%), поликистозная болезнь и врожденные аномалии развития верхних мочевых путей (4,0%). Продолжительность ХБП составила в среднем 21,2±10,2 года. Лечение гемодиализом проводилось в среднем 9,7±6,9 года.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., USA). Характер распределения количественных признаков – метод Колмогорова–Смирнова. Описание количественных показателей при соответствии их нормальному распределению – среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD). При отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и первая–четвертая квартили распределения. Сравнение двух независимых групп по одному признаку – параметрический критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрический критерий Манна–Уитни или  $\chi^2$  при отклонении распределения от нормального. Использовали метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), различия считали значимыми, если  $p < 0,05$ . Для оценки связей между исследуемыми показателями – критерий  $\chi^2$ . Применялись линейный и нелинейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследованной группе признаки кальцификации сердца и/или аорты наблюдались у 51,2% больных. Уровень склеростина в крови обследованных составил 92,5±15,5 нг/мл и колебался от

60,0 до 138,0 нг/мл. Для оценки наличия взаимосвязи уровня склеростина в крови у больных с ХБП С5Д с клиническими параметрами нами был проведен корреляционный анализ, в ходе которого показано, что уровень склеростина постепенно нарастает с возрастом больных (табл. 1). Также на уровень склеростина влияет значение «сухого веса». Чем он ниже, тем выше уровень склеростина. Последнее, вероятно, объясняется тем, что повышение уровня склеростина наблюдается по причине развития белково-энергетической недостаточности, косвенным проявлением которого может быть снижение «сухого веса». Подтвержде-

Таблица 1 / Table 1

### Результаты корреляционного анализа (Pearson) склеростина и клинических параметров при ХБП С5Д

#### Results of a correlation analysis (Pearson) of sclerostin and clinical parameters in CKD 5D

| Показатель                          | r      | p     |
|-------------------------------------|--------|-------|
| Возраст, лет                        | 0,26   | 0,02  |
| Длительность заболевания почек, лет | –0,04  | 0,72  |
| Длительность диализа, лет           | –0,03  | 0,77  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>              | –0,15  | 0,16  |
| «Сухой вес», кг                     | –0,29  | 0,006 |
| Объем резидуального диуреза, мл/сут | –0,05  | 0,63  |
| САД, мм рт. ст.                     | 0,13   | 0,24  |
| ДАД, мм рт. ст.                     | –0,16  | 0,16  |
| ПД, мм рт. ст.                      | 0,22   | 0,04  |
| СГД, мм рт. ст.                     | –0,11  | 0,32  |
| Мочевина, ммоль/л                   | –0,03  | 0,79  |
| Креатинин, мкмоль/л                 | –0,04  | 0,70  |
| Мочевая кислота, мкмоль/л           | 0,05   | 0,66  |
| Бикарбонат, ммоль/л                 | –0,08  | 0,44  |
| Общий белок, г/л                    | –0,27  | 0,016 |
| Альбумин, г/л                       | –0,30  | 0,007 |
| Глюкоза, ммоль/л                    | 0,0002 | 0,99  |
| Фибриноген, ммоль/л                 | –0,04  | 0,75  |
| Ферритин, мкг/л                     | –0,10  | 0,36  |
| Трансферрин, г/л                    | 0,10   | 0,36  |
| $\beta$ 2-микроглобулин крови, мг/л | 0,08   | 0,48  |
| С-реактивный протеин, мг/л          | 0,08   | 0,49  |

Таблица 2 / Table 2

### Результаты корреляционного анализа (Pearson) склеростина и клинических показателей при ХБП С5Д

#### Results of correlation analysis (Pearson) of sclerostin and clinical indicators in CKD 5D

| Показатель                               | r     | p     |
|------------------------------------------|-------|-------|
| Р крови, ммоль/л                         | 0,03  | 0,78  |
| Са крови, ммоль/л                        | –0,19 | 0,09  |
| Са*Р, ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup> | –0,04 | 0,72  |
| ПТГ, пг/мл                               | 0,04  | 0,74  |
| FGF-23, пг/мл                            | 0,31  | 0,004 |
| Alpha-klotho, пг/мл                      | –0,23 | 0,035 |
| 1,25(OH)D, нг/мл                         | –0,17 | 0,11  |

Таблица 3 / Table 3

**Распространенность показателей при наличии или отсутствии кальцификации**  
**Frequency of signs in the presence or absence of calcification**

| Показатель              | Сердечно-сосудистая кальцификация, абс. число (%) |           | $\chi^2$ | p       |
|-------------------------|---------------------------------------------------|-----------|----------|---------|
|                         | Нет                                               | Есть      |          |         |
| P>1,49 ммоль/л          | 27 (62,8)                                         | 24 (60,0) | 0,07     | 0,79    |
| ПТГ>300 пг/мл           | 14 (32,6)                                         | 19 (47,5) | 1,9      | 0,16    |
| FGF-23>63 пг/мл         | 20 (46,5)                                         | 24 (60,0) | 1,5      | 0,22    |
| A-klotho<444 пг/мл      | 18 (41,9)                                         | 24 (60,0) | 2,73     | 0,09    |
| 1,25(ОН)D<30 нг/мл      | 14 (32,6)                                         | 26 (65,0) | 8,74     | 0,003   |
| Склеростин>92,5 пмоль/л | 6 (13,9)                                          | 31 (77,5) | 33,9     | <0,0001 |
| Признак                 | Кальцификация клапанов сердца, абс. (%)           |           | $\chi^2$ | p       |
|                         | Нет                                               | Есть      |          |         |
| P>1,49 ммоль/л          | 31 (63,3)                                         | 20 (58,8) | 0,17     | 0,68    |
| ПТГ>300 пг/мл           | 18 (36,7)                                         | 15 (44,1) | 0,46     | 0,49    |
| FGF-23>63 пг/мл         | 24 (48,9)                                         | 20 (58,8) | 0,78     | 0,38    |
| A-klotho<444 пг/мл      | 23 (46,9)                                         | 19 (55,9) | 0,64     | 0,42    |
| 1,25(ОН)D<30 нг/мл      | 18 (36,7)                                         | 22 (64,7) | 6,3      | 0,012   |
| Склеростин>92,5 пмоль/л | 5 (10,2)                                          | 32 (94,1) | 57,2     | <0,0001 |
| Признак                 | Кальцификация аорты, абс. (%)                     |           | $\chi^2$ | p       |
|                         | Нет                                               | Есть      |          |         |
| P>1,49 ммоль/л          | 37 (58,7)                                         | 14 (70,0) | 0,81     | 0,37    |
| ПТГ>300 пг/мл           | 24 (38,1)                                         | 9 (45,0)  | 0,30     | 0,58    |
| FGF-23>63 пг/мл         | 28 (44,4)                                         | 16 (80,0) | 7,7      | 0,006   |
| A-klotho<444 пг/мл      | 26 (41,3)                                         | 16 (80,0) | 9,1      | 0,003   |
| 1,25(ОН)D<30 нг/мл      | 29 (46,0)                                         | 11 (55,0) | 0,49     | 0,48    |
| Склеростин>92,5 пмоль/л | 26 (41,3)                                         | 11 (55,0) | 1,16     | 0,28    |

нием этому являются данные о взаимосвязи уровня склеростина и общего белка, альбумина крови. По мере снижения этих показателей уровень склеростина растет. Поскольку эти показатели являются косвенными признаками синдрома белково-энергетической недостаточности, то можно думать о том, что у больных с его наличием происходит нарастание уровня склеростина крови.

Уровень склеростина был выше у лиц с высоким ПД, определенным до диализа. Поскольку высокое ПД является следствием повышения жесткости сосудистой стенки крупных артерий, можно предположить, что данная связь является обоснованием возможного влияния склеростина на сосудистую стенку.

Далее нами анализировались взаимосвязи уровней склеростина и факторов регуляции кальцификации. Склеростин не продемонстрировал взаимосвязи с уровнями фосфатов и кальция крови, а также фосфатно-кальциевым произведением (табл. 2). Также не выявлено связи с уровнем ПТГ и 1,25(ОН)D. Однако уровень склеростина возрастал по мере роста уровня FGF-23, что соответствует их биологическому синергизму в отношении влияния на риск развития сосудистой кальцификации.

Рост уровня склеростина происходил также по мере снижения уровня A-klotho.

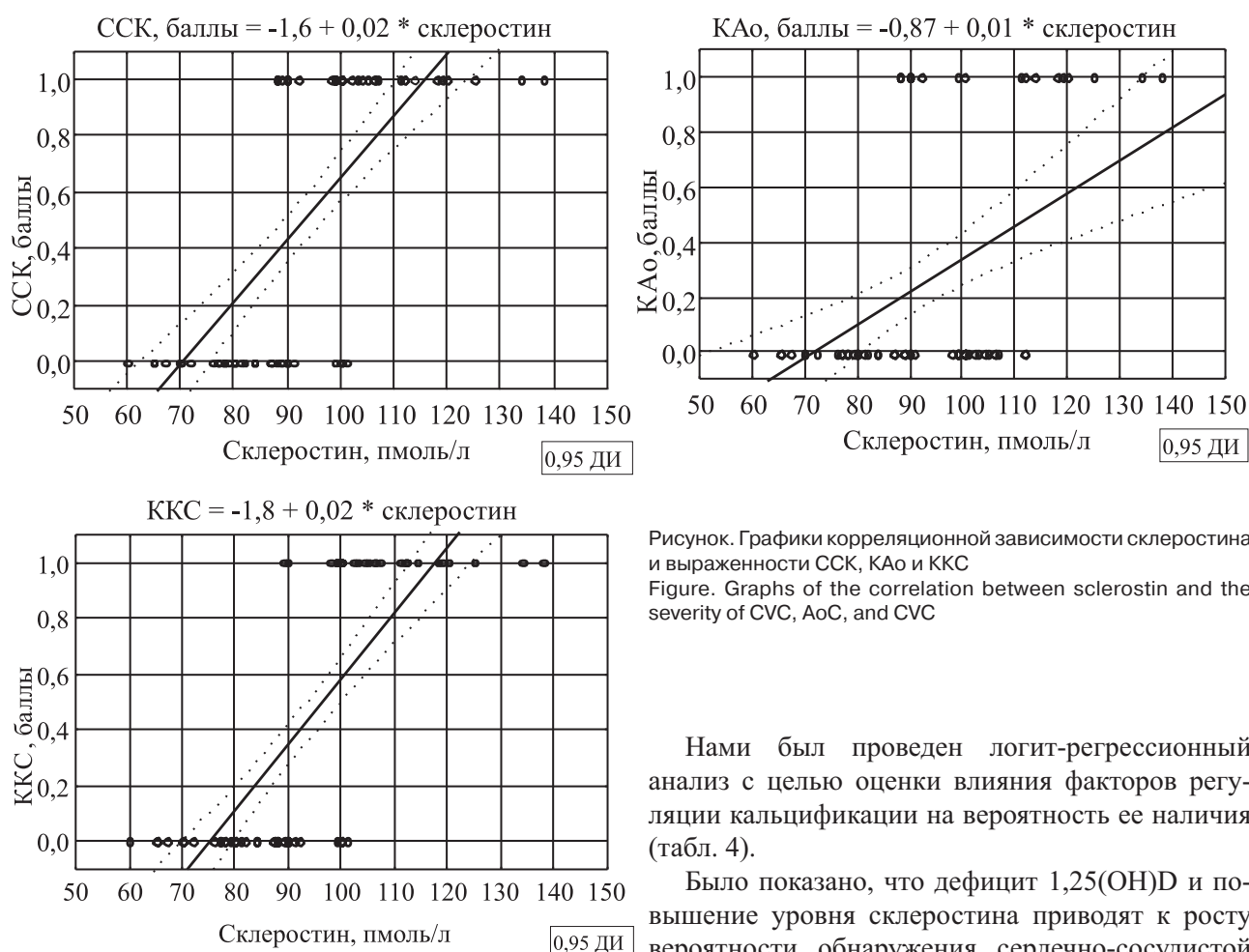
Нами проведен частотный анализ встречаемости отклонений от нормы или срединных значений регуляторов кальцификации при различных ее видах (табл. 3). В подгруппах больных с сердечно-сосудистой кальцификацией, также как с кальцификацией клапанов сердца, происходит статистически значимое повышение встречаемости случаев дефицита 1,25(ОН)D и повышения уровня склеростина. 1,25(ОН)D является фактором, ингибирующим внеоссальную кальцификацию, и его дефицит чаще распространен у лиц с кальцификацией сосудов и сердца, напротив, склеростин является фактором, стимулирующим кальцификацию. Противоположные устремления данных факторов формируют условия, при которых, вероятно, могут потенцироваться процессы сердечно-сосудистой кальцификации.

Иначе выглядит ситуация с кальцификацией аорты, частота повышенного уровня склеростина и дефицита 1,25(ОН)D в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия кальцификации аорты не различалась. Вместе с тем, был отмечен рост частоты встречаемости высоких значений FGF-23 и низких значений A-klotho у больных с кальцификацией аорты. Частота встречаемости гиперфосфатемии и повышенного уровня ПТГ не изменялась в зависимости от наличия или отсут-

Таблица 4 / Table 4

**Нелинейный регрессионный анализ с логит-преобразованием влияния 1,25(ОН)D и склеростина на вероятность наличия сердечно-сосудистой кальцификации**  
**Non-Linear regression analysis with logit transformation of influence 1.25 (OH)D and sclerostin on the probability of the presence of cardiovascular calcification**

| Показатель и уравнения регрессии*        | Constanta B0 | Estimate | OR (unit ch)      | OR (range)        | $\chi^2$ | df | p      |
|------------------------------------------|--------------|----------|-------------------|-------------------|----------|----|--------|
| <b>Сердечно-сосудистая кальцификация</b> |              |          |                   |                   |          |    |        |
| 1,25(ОН)D                                | 2,2          | -0,08    | 0,92              | 0,07              | 8,2      | 1  | 0,004  |
| Склеростин                               | -18,8        | 0        | 1                 | $7 \cdot 10^6$    | 56,4     | 1  | <0,001 |
| <b>Кальцификация клапанов сердца</b>     |              |          |                   |                   |          |    |        |
| 1,25(ОН)D                                | 1,5          | -0,07    | 0,93              | 0,11              | 5,8      | 1  | 0,016  |
| Склеростин                               | -32,2        | 3,4      | $1 \cdot 10^{10}$ | $2 \cdot 10^{11}$ | 74,7     | 1  | <0,001 |
| <b>Кальцификация аорты</b>               |              |          |                   |                   |          |    |        |
| 1,25(ОН)D                                | -0,56        | -0,02    | 0,98              | 0,49              | 0,47     | 1  | 0,49   |
| Склеростин                               | -8,8         | 0,08     | 1,08              | 481               | 17,2     | 1  | <0,001 |



ствия как сердечно-сосудистой кальцификации в целом, так и отдельных ее проявлений.

При изучении корреляционной взаимосвязи уровня склеростина с выраженностью кальцификации было показано наличие статистически значимой связи с выраженностью сердечно-сосудистой кальцификации ( $r=0,68$ ,  $p<0,001$ ), кальцификации аорты ( $r=0,34$ ,  $p=0,002$ ) и кальцификации клапанов сердца ( $r=0,74$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок).

Нами был проведен логит-регрессионный анализ с целью оценки влияния факторов регуляции кальцификации на вероятность ее наличия (табл. 4).

Было показано, что дефицит 1,25(ОН)D и повышение уровня склеростина приводят к росту вероятности обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации в целом, а также кальцификации клапанов сердца. Вероятность наличия кальцификации аорты возрастает только под влиянием склеростина.

На основе полученных уравнений логит-регрессии, нами была составлена номограмма, которая позволяет прогнозировать вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации, а также ее отдельных составляющих при известных значениях регулирующих факторов (табл. 5).

Таблица 5 / Table 5

### Номограмма прогнозирования вероятности обнаружения кальцификации клапанов сердца и аорты

#### Nomogram for predicting the probability of detecting calcification of the aorta and heart valves

| Показатель                    | Сердечно-сосудистая кальцификация |    |    |    |     |     |     |
|-------------------------------|-----------------------------------|----|----|----|-----|-----|-----|
| 1,25(ОН)D, нг/мл              | 10                                | 15 | 20 | 25 | 30  | 35  | 40  |
| Вероятность, %                | 80                                | 72 | 63 | 54 | 42  | 34  | 25  |
| Склеростин, пмоль/л           | 60                                | 70 | 80 | 90 | 100 | 220 | 120 |
| Вероятность, %                | 2                                 | 4  | 9  | 32 | 80  | 94  | 98  |
| Кальцификация клапанов сердца |                                   |    |    |    |     |     |     |
| 1,25(ОН)D, нг/мл              | 10                                | 15 | 20 | 25 | 30  | 35  | 40  |
| Вероятность, %                | 68                                | 69 | 52 | 43 | 36  | 28  | 21  |
| Склеростин, пмоль/л           | 60                                | 70 | 80 | 90 | 100 | 220 | 120 |
| Вероятность, %                | 2                                 | 4  | 6  | 14 | 78  | 90  | 96  |
| Кальцификация аорты           |                                   |    |    |    |     |     |     |
| Склеростин, пмоль/л           | 60                                | 70 | 80 | 90 | 100 | 220 | 120 |
| Вероятность, %                | 3                                 | 5  | 10 | 18 | 21  | 48  | 68  |

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Было показано, что уровень склеростина выше у лиц пожилого возраста, а также тех, кто имеет признаки гипопроотеинемии и гипоальбуминемии, косвенно свидетельствующие о наличии белково-энергетической недостаточности. Подобные данные, пусть и полученные в ходе немногочисленных исследований, имеются в научной литературе [12, 13]. Однако сведения о взаимосвязи склеростина с рядом факторов, регулирующих минерально-костный обмен, единичны. Было показано, что имеется связь склеростина крови с FGF-23 и Alpha-klotho. С точки зрения вероятного влияния на процессы сердечно-сосудистой кальцификации, данная связь показывает свою однонаправленность.

Было показано, что повышение уровня склеростина в крови ассоциируется с риском обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации. Более того, показано, что чем выше уровень склеростина в крови, тем выраженной степень этой кальцификации. Подобные данные ранее в других исследованиях были получены, преимущественно, на экспериментальном материале, исследований в группе больных с ХБП немного [10, 14]. Наравне с нарастанием уровня склеростина подтверждена способность дефицита 1,25(ОН)D приводить к развитию кальцификации. Интересной, с точки зрения клинического преломления, представляется номограмма, позволяющая оценивать риск сердечно-сосудистой кальцификации и отдельных ее компонентов по уровням склеростина и 1,25(ОН)D.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Высокий уровень склеростина в сыворотке крови более 92,5 пмоль/л у больных с ХБП С5Д

повышает риск обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации (кальцификации стенки аорты и клапанов сердца). Повышение уровня склеростина происходит во взаимосвязи с ростом уровня FGF-23 и снижением 1,25(ОН)D.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Tuot DS, McCulloch CE, Velasquez A et al. Impact of a Primary Care CKD Registry in a US Public Safety-Net Health Care Delivery System: A Pragmatic Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018;72(2):168–177. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.058
2. Шутов ЕВ. Новые подходы к лечению ХБП. *Московская медицина* 2016;12:209  
Shutov EV. New approaches to the treatment of CKD. *Moscow medicine* 2016;12:209 (In Russ.)
3. Андрусов АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томили-на НА. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Регистр заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Общероссийская Общественная Организация Нефрологов «Российское Диализное Общество» 2019:16. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/tkfru.pdf>  
Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Replacement therapy for end-stage chronic kidney failure in the Russian Federation 2014-2018 Register of renal replacement therapy of the Russian dialysis society. All-Russian Public Organization Of Nephrologists "Russian Dialysis Society" 2019:16. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/tkfru.pdf> (In Russ.)
4. Строков АГ, Гуревич КЯ, Ильин АП и соавт. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. *Нефрология* 2017;21(3):92–111. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111  
Strokov AG, Gurevich KY, Ilyin AP et al. Treatment of patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical recommendations. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):92–111 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111
5. Вишневецкий КА, Земченков АЮ, Герасимчук РП и соавт. Фармакоэкономика лечения МХН-ХБП: обзор литературы. *Нефрология* 2018;22(1):38–51. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51  
Vishnevsky KA, Zemchenkov AU, Gerasimchuk RP et al. Pharmacoeconomics of treatment of MKN-CKD: review of the literature. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(1):38–51. (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51

6. Ocak G, Noordzij M, Rookmaaker MB et al. Mortality due to bleeding, myocardial infarction and stroke in dialysis patients. *J Thromb Haemost* 2018;16(10):1953–1963. doi: 10.1111/jth.14254

7. Руденко ЛИ, Батюшин ММ, Кастанаян АА, Воробьев БИ. Прогнозирование риска развития кардио-васкулярной кальцификации у пациентов, получающих хронический гемодиализ. *Нефрология* 2015;19(5):72–76

Rudenko LI, Batiushin MM, Castanayan AA, Vorobiev BI. Predicting the risk of cardio-vascular calcification in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(5):72–76 (In Russ.)

8. Sugatani T. Systemic Activation of Activin A Signaling Causes Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Int J Mol Sci* 2018;19(9):2490. doi: 10.3390/ijms19092490

9. Kramer I, Halleux C, Keller H et al. Osteocyte Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010;30:3071–3085. doi: 10.1128/MCB.01428-09

10. Милованова ЛЮ, Козловская ЛВ, Милованова СЮ и др. Взаимосвязь фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) SKLOTHO, тропонина-I у больных хронической болезнью почек. *Международный научно-исследовательский журнал* 2016;51(9-3):65–69. doi: 10.18454/IRJ.2016.51.074

Milovanova LU, Kozlovskaya LV, Milovanova SU et al. Relationship of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) KLOTHO and troponin-I in patients with chronic kidney disease. *International research journal* 2016;51(9-3):65–69 (In Russ.)

11. Sato M, Hanafusa N, Kawaguchi H et al. A Prospective Cohort Study Showing No Association Between Serum Sclerostin Level and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(3):1023–1033. doi: 10.1159/000490824

12. Dam M, Neelemaat F, Struijk-Wielinga T et al. Physical Performance and Protein-Energy Wasting in Patients Treated With Nocturnal Haemodialysis Compared to Conventional Haemodialysis: Protocol of the DiapriFIT Study. *BMC Nephrol* 2017;18(1):144. doi: 10.1186/s12882-017-0562-1

13. Mödder UI, Hoey KA, Amin S et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011;26:373–379. doi: 10.1002/jbmr.217

14. Unver S, Kavlak E, Gümüşel HK et al. Correlation between hypervolemia, left ventricular hypertrophy and fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2015;37:951–956. doi: 10.3109/0886022X.2015.1052945

#### Сведения об авторах:

Махиева Азиза Тахировна

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей

врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, аспирант. Тел.: +7 (928) 075 09 29; E-mail: Tm\_aziza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7 (866) 293 00 80, +7 (905) 439 11 90, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

#### About the authors:

Aziza T. Makhieva, MD

360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University" of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health, Graduate student. Phone: +7 (866) 293 00 80, +7 (928) 075 09 29; E-mail: Tm\_aziza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Prof. Aneta M. Mambetova

360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University" of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health. Phone: +78662930080, +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

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

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

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

Статья поступила в редакцию 21.10.2021;  
одобрена после рецензирования 03.06.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 21.10.2021;  
approved after reviewing 03.06.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

© Ю.Ю. Чеботарева, Г.М. Летифов, Ю.А. Петров, 2023  
УДК [616.629 : 616.9]-06 : 618.17-008.8-092.19-053.71

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-85-90

## РОЛЬ СТРЕССОВЫХ РЕАКЦИЙ В ГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВОГО ТРАКТА У НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ

Юлия Юрьевна Чеботарева<sup>1</sup>✉, Гаджи Муталибович Летифов<sup>2</sup>,  
Юрий Алексеевич Петров<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup>Кафедра акушерства и гинекологии №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия;  
<sup>2</sup>кафедра педиатрии и неонатологии, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>1</sup>chebotarevajulia@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

<sup>2</sup>gmletifov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5094-7599>

<sup>3</sup>mr.doktorpetrov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Экстрагенитальные заболевания, включая рецидивирующие инфекции мочевых путей, оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье детей и подростков. В структуре гинекологической заболеваемости несовершеннолетних, страдающих рекуррентными инфекциями мочевых путей (ИМП), преобладают вагиниты и нарушения менструального цикла, включая первичную олигоменорею. **ЦЕЛЬ:** изучить роль стрессовых реакций в генезе различных вариантов нарушений менструального цикла у несовершеннолетних страдающих рекуррентными ИМП для усовершенствования диспансерного ведения данной когорты пациенток. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное исследование проведено у 98 девушек-подростков в возрасте от 16 до 18 лет. С учетом характера клинического течения ИМП все обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=41) – пациентки с ИМП; 2-я группа (n=27) – пациентки с частыми рецидивами ИМП (более 3 раз в год, рИМП); 3-я группа (n=30) – несовершеннолетние, 1-, 2-я группы здоровья с отсутствием эпизода ИМП. Проведены специализированное гинекологическое исследование, тесты функциональной диагностики, ультразвуковое исследование метки и яичников, определение кортизола, норадреналина, адреналина методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ выполнен с использованием программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациенток с частыми рецидивами ИМП отмечалась ановуляция. Обильные и длительные менструации, маточные кровотечения и первичная олигоменорея отмечались только у пациенток с рекуррентными ИМП. В данной когорте воспалительные гинекологические заболевания принимают хроническое течение. У пациенток с часто рецидивирующим течением ИМП нередко выявлялись синдром поликистозных яичников (40,7%) и хронический сальпингоофорит (44,4%). У пациенток, страдающих ИМП, в отличие от данных группы сравнения, отмечались существенные нарушения характера адаптационных реакций, причем изменения антистрессорных реакций и их уровни отличались в зависимости от варианта течения микробно-воспалительного процесса. У пациенток с редкими рецидивами ИМП превалировали антистрессорные реакции высокого уровня реактивности, однако, имели место реакции спокойной и повышенной активности, тренировки, которые проходили на низких уровнях реактивности. У пациенток с рекуррентным течением ИМП отмечались неблагоприятные адаптационные реакции, в том числе, реакция стресса (в 40,7% случаев). Реакция стресса отсутствовала у пациенток с редкими рецидивами ИМП с овуляторными циклами и имела место у пациенток на фоне ановуляции (28,5 и 9,5% соответственно). У пациенток с рекуррентными ИМП отмечалось повышение концентрации кортизола, адреналина и снижение уровня норадреналина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлены адаптационно-компенсаторные расстройства практически у каждой пациентки с рецидивирующим течением ИМП. Учитывая, что особенно патогенен стресс во время пубертата, когда происходит гормональная и психофизиологическая перестройка организма, профилактику и комплексную терапию микробно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы у этой категории больных следует проводить с учетом становления репродуктивной функции и выраженности реакций адаптации.

**Ключевые слова:** рекуррентные инфекции мочевых путей, девушки-подростки, репродуктивные нарушения

**Для цитирования:** Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Петров Ю.А. Роль стрессовых реакций в генезе нарушений менструального цикла при рецидивирующих инфекциях мочевого тракта у несовершеннолетних. *Нефрология* 2023;27(2):85-90. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-85-90

## THE ROLE OF STRESS REACTIONS IN THE GENESIS OF MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS IN MINORS

Yulia Yu. Chebotareva<sup>1</sup>✉, Gadzhi M. Letifov<sup>2</sup>, Yury A. Petrov<sup>3</sup>

<sup>1,3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>1</sup>chebotarevajulia@inbox.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9609-0917>

<sup>2</sup>gmletifov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5094-7599>

<sup>3</sup>mr.doktorpetrov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Extragenital diseases, including recurrent urinary tract infections, have an adverse effect on the reproductive health of children and adolescents. Vaginitis and menstrual cycle disorders, including primary oligomenorrhea, predominate in the structure of gynecological morbidity of minors suffering from recurrent UTIs. **THE AIM:** to study the role of stress reactions in the genesis of various variants of menstrual cycle disorders in minors suffering from recurrent UTIs to improve the dispensary management of this cohort of patients. **PATIENTS AND METHODS.** A prospective study was conducted in 98 adolescent girls aged 16 to 18 years. Taking into account the nature of the clinical course of UTI, all the subjects were divided into 3 groups: group 1 (n=41) – patients with UTI; group 2 (n=27) patients with frequent recurrence of UTI (more than 3 times a year (rIMP)); group 3 (n=30) – minors, 1, 2 health groups with no IPM episode. A specialized gynecological examination, functional diagnostic tests, ultrasound examination of the placemark and ovaries, determination of cortisol, norepinephrine, adrenaline by enzyme immunoassay were carried out. Statistical analysis was performed using the program "SPSS Statistics 17.0 for Windows". **RESULTS.** Anovulation was observed in patients with frequent recurrence of UTI. Copious and prolonged menstruation, uterine bleeding and primary oligomenorrhea were observed only in patients with recurrent UTIs. In this cohort, inflammatory gynecological diseases take a chronic course. Polycystic ovarian syndrome (40.7%) and chronic salpingoophoritis (44.4%) were often detected in patients with frequently recurrent UTI. In patients suffering from UTI, in contrast to the data of the comparison group, there were significant violations of the nature of adaptive reactions, and changes in antistress reactions and their levels differed depending on the variant of the course of the microbial-inflammatory process. In patients with rare relapses of UTI, antistress reactions of a high level of reactivity prevailed, but there were reactions of calm and increased activation, training that took place at low levels of reactivity. **CONCLUSION.** Adaptive-compensatory disorders were revealed in almost every patient with recurrent UTI. Considering that stress is especially pathogenic during puberty, when hormonal and psychophysiological restructuring of the body occurs, prevention and complex therapy of microbial-inflammatory diseases of the urinary system in this category of patients should be carried out taking into account the formation of reproductive function and the severity of adaptation reactions.

**Keywords:** recurrent urinary tract infections, adolescent girls, reproductive disorders

**For citation:** Chebotareva Yu.Yu., Letifov G.M., Petrov Yu.A. The role of stress reactions in the genesis of menstrual cycle disorders in recurrent urinary tract infections in minors. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):85-90. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-85-90

## ВВЕДЕНИЕ

Экстрагенитальные заболевания, включая рецидивирующие инфекции мочевых путей, оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье детей и подростков [1]. В структуре гинекологической заболеваемости несовершеннолетних, страдающих рекуррентными ИМП, преобладают вагиниты и нарушения менструального цикла, включая первичную олигоменорею (ОМ) [2, 3].

В основе развития репродуктивных расстройств у несовершеннолетних лежит незавершенность развития репродуктивной системы в период полового созревания. И стрессорные, которые нередко сопровождают период полового созревания, могут вызывать серьезные репродуктивные расстройства [4]. Считают, что пубертатная транзиторная дисфункция яичников может перейти в синдром поликистозных яичников, понижая репродуктивный потенциал и будущую фертильность [5].

Необходимо учитывать, что при ведении несовершеннолетних пациенток с нарушением менструального цикла важен холистический и междисциплинарный подход, направленный на охрану репродуктивного здоровья [6]. Большое значение последнее имеет при наличии у девушки-подростка рекуррентной ИМП, нередко дебютирующей в раннем детстве [7].

Менструальный цикл взаимосвязан с координированной активностью множества регуляторов, включая вегетативную нервную систему [8]. Нейроэндокринная система, являясь первой линией защиты от стресса, срабатывает при дезадаптации,

приводя к менструальным расстройствам. Восстановление функционирования репродуктивной системы возможно устранением стрессорных факторов, что вряд ли выполнимо в современных условиях. В настоящее время частота встречаемости олигоменореи (ОМ) у подростков не имеет тенденции к снижению [9]. Однако истинная распространенность ОМ неизвестна, так как часто обусловлена нерегулярным или поздним обращением к гинекологу, недооценкой проблемы ОМ пациентками, участковыми педиатрами и эндокринологами [9]. При ОМ многие исследователи описывают снижение качества жизни, обусловленное, прежде всего, психологическим стрессом. Это свидетельствует о наличии тревожных и депрессивных тенденций при репродуктивных нарушениях у современной молодежи [10]. Высокая распространенность и огромное медико-социальное значение ОМ на сегодняшний день свидетельствуют об актуальности данного исследования.

Цель работы: изучить роль стрессовых реакций в генезе различных вариантов нарушений менструального цикла у несовершеннолетних, страдающих рекуррентными ИМП, для усовершенствования диспансерного ведения данной когорты пациенток.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проведено на кафедре педиатрии ФПК и ППС с курсом неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ на

Таблица 1 / Table 1

**Характер менструального цикла у девушек-подростков обследуемых групп****The nature of the menstrual cycle in adolescent girls of the examined groups**

| Характер менструальной функции        | 1-я группа<br>ИПМ, n = 41 |       | 2-я группа<br>рИМП, n = 27 |        | Контроль<br>n = 30 |     |
|---------------------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|--------|--------------------|-----|
|                                       | абс.                      | %     | абс.                       | %      | абс.               | %   |
| Овуляторный менструальный цикл        | 20                        | 48,8* | -                          | -      | 30                 | 100 |
| Менструальный ритм на фоне ановуляции | 11                        | 26,8  | 11                         | 40,7** | -                  | -   |
| Нарушение менструального цикла        | 10                        | 24,4  | 16                         | 59,3** | -                  | -   |
| Всего                                 | 41                        | 100   | 27                         | 100    |                    |     |

\* p<0,05; \*\*p<sup>1-2</sup><0,05

Таблица 2 / Table 2

**Частота нарушений менструального цикла при различных вариантах течения ИМП****Frequency of menstrual cycle disorders in different variants of the course of UTI**

| Вариант нарушения менструального цикла | 1-я группа<br>ИМП, n = 41 |      | 2-я группа<br>рИМП, n = 27 |      |
|----------------------------------------|---------------------------|------|----------------------------|------|
|                                        | абс.                      | %    | абс.                       | %    |
| Обильные и длительные менструации      | -                         | -    | 2                          | 7,4  |
| Аномальные маточные кровотечения       | -                         | -    | 6                          | 22,2 |
| Первичная олигоменорея                 | -                         | -    | 8                          | 29,6 |
| Первичная дисменорея                   | 10                        | 24,4 | -                          | -    |

Таблица 3 / Table 3

**Структура гинекологических заболеваний у пациенток с ИМП****The structure of gynecological diseases in patients with UTI**

| Нозология                                | 1-я группа<br>ИМП, n = 41 |      | 2-я группа<br>рИМП, n = 27 |       |
|------------------------------------------|---------------------------|------|----------------------------|-------|
|                                          | абс.                      | %    | абс.                       | %     |
| Острый вагинит (N 76.0)                  | 30                        | 73,1 | -                          | -     |
| Хронический вагинит (N 76.3)             | 11                        | 25,6 | 23                         | 85,1* |
| Острый сальпингоофорит (N 70.0)          | 11                        | 25,6 | -                          | -     |
| Синдром поликистозных яичников (E 28.20) | -                         | -    | 11                         | 40,7  |
| Хронический сальпингоофорит (N70.0)      | 5                         | 12,2 | 12                         | 44,4* |

\* p<sup>1-2</sup><0,05

базе кабинета врача-акушера-гинеколога МБУЗ «Детская городская поликлиника №45 г. Ростова-на-Дону». В исследование включено 98 девушек-подростков в возрасте от 16 до 18 лет. С учетом характера клинического течения ИМП все обследуемые были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=41) – пациентки с ИМП; 2-я группа (n=27) – пациентки с частыми рецидивами ИМП (более 3 раз в год, рИМП); 3-я группа (n=30) – несовершеннолетние, 1-, 2-я группы здоровья с отсутствием эпизода ИПМ. Все пациентки дали добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись: временной промежуток после менархе не менее 2 лет; девушки-подростки virgo. Диагноз ИМП был подтвержден результатами клинико-лабораторного и инструментального обследования [пробы Нечипоренко, Зимницкого, определение функции очищения (мочевина, креатинин крови), посев мочи на флору, по показаниям экскреторная урография, микционная цистоуретрография, урофлоуметрия, статическая сцинтиграфия почек].

Проведено специализированное гинекологическое исследование, тесты функциональной диагностики, ультразвуковое исследование матки и яичников, определение кортизола, норадреналина, адреналина в сыворотке периферической крови методом иммуноферментного

анализа. Тип неспецифической адаптационной реакции организма (АР) определяли по лейкоцитарной формуле по методике Л.Х. Гаркави. Статистическая обработка выполнена на персональном компьютере с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows».

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Наиболее частой патологией со стороны половой системы были нарушения ритма менструаций, которые у девушек-подростков с частыми рецидивами ИМП дебютировали с менархе. Характер менструального цикла в наблюдавшихся нами группах приведен в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, овуляторный менструальный цикл отмечался у пациенток с редкими рецидивами ИМП достоверно реже по сравнению с группой контроля, а у пациенток с частыми рецидивами ИМП – практически отсутствовал. Менструальный цикл протекал на фоне ановуляции практически у всех пациенток с частыми рецидивами ИМП.

В таблице 2 приведена частота нарушений менструального цикла при различных вариантах течения ИМП.

Обильные и длительные менструации, маточные кровотечения и первичная олигоменорея отмечались только у пациенток с рекуррентными ИМП.

Течение микробно-воспалительного процесса в мочевыделительной системе у девушек в подростковом возрасте часто сочеталось с предшествующей или сопутствующей гинекологической патологией (таблица 3).

Данные, приведенные в таблице 3, свидетельствуют о том,

Таблица 4 / Table 4

**Адаптационные реакции в обследуемых группах (абс./%)**  
**Adaptive reactions in the examined groups (abs./%)**

| Вариант АР                          | 1-я группа<br>ИМП, n = 41 |       | 2-я группа<br>рИМП, n = 27 |        | Контроль<br>n=30 |      |
|-------------------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|--------|------------------|------|
|                                     | Абс.                      | %     | Абс.                       | %      | Абс.             | %    |
| Стресс                              | 6                         | 14,6  | 11                         | 40,7** | -                | -    |
| РПА: низкий уровень                 | 5                         | 12,2  | 5                          | 18,5** | -                | -    |
| РПА: высокий уровень                | 7                         | 17,1* | -                          | -      | 16               | 53,3 |
| РСА: низкий уровень                 | 5                         | 12,2  | 7                          | 18,4** | -                | -    |
| РСА: высокий уровень                | 3                         | 7,3*  | -                          | -      | 7                | 18,4 |
| Реакция тренировки: низкий уровень  | 8                         | 19,5  | 1                          | 4**    | -                | -    |
| Реакция тренировки: высокий уровень | 4                         | 9,8*  | -                          | -      | 7                | 18,4 |
| Переактивация                       | 2                         | 4,9   | 3                          | 11**   | -                | -    |
| Всего                               | 41                        | 100   | 27                         | 100    | 30               | 100  |

\* $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* достоверность различий между 1-й и 2-й группами.

$p < 0,05$ ; \* – reliability of differences compared to the control group; \*\* reliability of differences between groups 1 and 2.

Таблица 5 / Table 5

**Показатели катехоламинов и кортизола при различных вариантах течения ИМП**  
**Indicators of catecholamines and cortisol in various variants of the course of UTI**

| Показатели            | 1-я группа<br>ИМП, n = 41 | 2-я группа<br>рИМП, n = 27 | Контроль<br>n=30 |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------|------------------|
| Кортизол, нмоль/л     | 285,3±98,73 *             | 625,3±94,23                | 386,6±54,67      |
| Адреналин, нмоль/л    | 3,0±0,52                  | 12,5±0,12                  | 2,2±0,03         |
| Норадреналин, нмоль/л | 2,4±0,14                  | 1,4±0,14                   | 2,5±0,14         |

Примечание. Значимость различий между группами  $p < 0,05$ ; \* достоверность различий по сравнению с контрольной группой; \*\* достоверность различий с 1-, 2-й группой.  
 Note: significance of differences between groups  $p < 0,05$ ; \* reliability of differences compared to the control group; \*\* reliability of differences with group 1-2.

что острое течение воспалительной генитальной патологии часто сопутствует ИМП, при этом у пациенток с рекуррентным характером ИМП воспалительные гинекологические заболевания принимают хроническое течение. У пациенток с часто рецидивирующим течением ИМП нередко выявлялись синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (40,7%) и хронический сальпингоофорит (44,4%).

В таблице 4 приведены особенности адаптационно-приспособительных реакций у девушек-подростков обследуемых групп.

В результате проведенного обследования выявлено, что в контрольной группе отмечались антистрессовые реакции высокого уровня реактивности: реакция повышенной активации (РПА) – в 16 (53,3%) случаях, реакция спокойной активации (РСА) – в 7 (18,4%) случаях и реакция тренировки – в 7 (18,4%) случаях.

У пациенток, страдающих ИМП, в отличие от данных группы сравнения отмечались существенные нарушения характера адаптационных реакций, причем изменения антистрессовых реакций и их уровни отличались в зависимости от варианта течения микробно-воспалительного процесса. У пациенток с редкими рецидивами ИМП так же, как и в контрольной группе, преобладали антистрессовые реакции высокого уровня реактивности, однако, наряду с вышеописанными АР, имели место реакции спокойной и повышенной активации, тренировки, которые проходили на низких уровнях реактивности.

Иные показатели имели место у пациенток с рекуррентным течением ИМП. В данной когорте пациенток отмечались неблагопри-

ятные адаптационные реакции, в том числе, реакция стресса (в 40,7% случаев). Кроме того, преобладали антистрессовые реакции спокойной и повышенной активации, тренировки, которые не только сопровождалась напряжением по моноцитам и эозинофилам, но и проходили на низких уровнях реактивности, о чем свидетельствовало большое число отклонений сигнальных показателей белой крови. Оценка этих изменений с учетом характера менструального цикла позволила отметить наличие зависимости характера АР у девушек-подростков с различными вариантами ИМП от наличия овуляторных циклов. Так, реакция стресса отсутствовала у пациенток с редкими рецидивами ИМП с овуляторными циклами и имела место у пациенток на фоне ановуляции (28,5 и 9,5% соответственно).

Учитывая роль моноаминовой регуляции в стрессорных механизмах, мы провели исследования катехоламинов и кортизола в наблюдавшихся группах с учетом характера становления овуляторного цикла и течения ПН (таблица 5).

По данным таблицы 5, у пациенток с рекуррентными ИМП отмечалось повышение концентрации кортизола, уровня адреналина и снижение норадреналина.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Маточные кровотечения и первичная олигоменорея отмечалась только у пациенток с рекуррентными ИМП. Дисменорея отмечалась у пациенток 1-й группы, что, вероятно, связано с наличием у ряда пациенток данных групп овуляторного цикла и реакции на вырабатываемый прогестерон [5].

У пациенток с часто рециди-

вирующим течением ИМП нередко выявляется синдром поликистозных яичников. Это в какой-то мере дополняет исследования в плане уточнения кистозно-пролиферативного изменения гонад при хроническом пиелонефрите у девушек-подростков [3].

У пациенток с редкими рецидивами ИМП отмечались антистрессовые реакции высокого уровня реактивности, однако, при ановуляции, наряду с вышеописанными АР, имели место реакции спокойной и повышенной активации, тренировки, которые проходили на низких уровнях реактивности. Это еще раз свидетельствует о роли правильной гормональной регуляции репродуктивного цикла в адаптационных возможностях организма [11].

Хотелось бы отметить, что рекуррентные ИМП часто развиваются на фоне нарушений гормонального статуса, связанных с низкой функцией яичников [12]. Неизвестно, какие сложные нарушения способствуют поддержанию рецидива, однако, не исключено влияние нескольких стрессорных факторов. На фоне нарушения адаптационных реакций и гормонального дисбаланса могут нарушаться процессы, связанные с выработкой моноаминов и нейромедиаторов, что может нарушить нормальное течение физиологических процессов в организме [13, 14]. Все перечисленное в какой-то мере касается и пациенток с частыми рецидивами ИМП, у которых отмечалось достоверное превышение стрессовых реакций при повышении концентрации гормона стресса – кортизола. Наличие достоверного увеличения стрессовых реакций у пациенток с частыми рецидивами ИМП свидетельствует о расстройстве адаптации и нарушениях в фагоцитарном звене противoinфекционной защиты, что требует проведения профилактических мероприятий с использованием средств адаптогенной и иммуномодулирующей направленности.

Кроме того, вазоконстрикторное действие адреналина, концентрация которого была достоверно высокой у пациенток с рекуррентной ИМП, может неблагоприятно отражаться на кровоснабжении почек и, в свою очередь, способствовать рецидивированию процесса.

Следует отметить, что организм девушки-подростка в современных условиях находится под постоянным стрессовым воздействием [4]. В периоде полового созревания даже при установившемся менструальном цикле репродуктивная система обладает значительной лабильностью и высокочувствительна к воздействию любых неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. До 18–20 лет даже малые стрессовые воздействия (гиперинсоляция, физические перегрузки, психоэмоциональные напряжения, перенесенные ОРВИ

и т. д.) могут оказывать выраженное повреждающее действие на репродуктивную систему, постепенно приводя гипоталамо-гипофизарную систему к декомпенсации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не вызывает сомнений возможность формирования дисфункции яичников на фоне неспецифического стрессового воздействия рекуррентных ИМП. Выявлены адаптационно-компенсаторные расстройства практически у каждой пациентки с рецидивирующим течением ИМП. Хотелось бы обратить внимание на большое количество стрессовых реакций у пациенток с частыми рецидивами ИМП, подтвержденных наличием высоких уровней кортизола и адреналина. Учитывая, что особенно патогенен стресс во время пубертата, когда происходит гормональная и психофизиологическая перестройка организма, профилактику и комплексную терапию микробно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы у этой категории больных следует проводить с учетом становления репродуктивной функции и выраженности реакций адаптации.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Карапетян-Миценко АГ, Костоева ЗА. Особенности гормонального статуса и адаптационных реакций при вульвовагинитах у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии* 2016;18(1):56–61
2. Chebotareva YU, Letifov GM, Karapetyan-Mitsenko AG Kostoeva FOR. Features of hormonal status and adaptive reactions in vulvovaginitis in preschool girls with various diseases of the urinary system. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy* 2016;18(1):56–61 (In Russ.)
3. Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Летилов ГМ. Междисциплинарный подход к решению проблемы бактериальных вульвовагинитов у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. *Медицинский совет* 2018; 13:124–129. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-124-129EDN: UZQGUM
4. Chebotareva YU, Kostoeva FOR, Letifov GM. Interdisciplinary approach to solving the problem of bacterial vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Medical Council* 2018;13:124–129. (In Russ.)
5. Колодяжная ЕГ, Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ. К вопросу о этиопатогенезе развития репродуктивных нарушений на фоне хронического пиелонефрита у девочек-подростков (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России* 2014;3:43–46
6. Kolodjaschnaja EG, Chebotareva YuYu, Letifov GM. To the question of the etiopathogenesis of the development of the reproductive violations against the background of chronic pyelonephritis in adolescent girls (literature review). *Medical Herald of the South of Russia* 2014;(3):43–46. (In Russ.)
7. Чеботарева ЮЮ, Петров ЮА. Роль стрессорных факторов в генезе олигоменгории у несовершеннолетних. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2021; 17(4)(93): 89–98. doi: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-89-98
8. Chebotareva Yu, Petrov Yu. The role of stress factors in the genesis of oligomenorrhea in minors. *Reproductive health of children and adolescents* 2021;17(4):89–98. (In Russ.)
9. Елесина ИГ, Чеботарева ЮЮ. Современные аспекты регуляции менструального цикла в периоде полового созревания. *Проблемы женского здоровья* 2014;9(1):52–57

Yelesina IG, Chebotareva Yu. Modern aspects of the regulation of the menstrual cycle during puberty. *Problems of women's health* 2014;9(1):52–57. (In Russ.)

6. Казакова АВ, Линева ОИ, Уварова ЕВ, Мишина АИ, Трупакова АА, Жирнов ВА, Богдан ЗВ, Саловарова МВ. Холистическая модель охраны репродуктивного здоровья девочек и междисциплинарное взаимодействие. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2020;16(89): 50–57

Kazakova AV, Lineva OI, Uvarova EV, Mishina AI, Trupakova AA, Zhirnov VA, Bogdan ZV, Salovarova MV. Holistic model of girls' reproductive health protection and interdisciplinary interaction. *Reproductive health of children and adolescents* 2020;16(89): 50–57. (In Russ.)

7. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Колодяжная ЕГ. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16–18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2014;18(5):59–62

Letifov GM., Chebotareva YuYu, Kolodjaschnaja EG. Special aspects of reproductive system and hormonal status development in adolescents girls with chronic pyelonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014;18(5):59–62. (In Russ.)

8. Елесина ИГ, Чеботарева ЮЮ. Некоторые аспекты репродуктивных нарушений при первичной олигоменорее у девушек-подростков. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2016; 22–23. EDN: WFGQQT

Yelesina IG, Chebotareva YuYu. Some aspects of reproductive disorders in primary oligomenorrhea in adolescent girls. *Reproductive health of children and adolescents* 2016;22–23. (In Russ.)

9. Уварова ЕВ. Олигоменорея. Симптом или болезнь? *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2012;5:86–90

Uvarova EV. Oligomenorrhea. A symptom or a disease? *Reproductive health of children and adolescents* 2012;5:86–90. (In Russ.)

10. Хашченко ЕП, Уварова ЕВ, Баранова АВ, Высоких МЮ, Сальникова ИА. Выраженность депрессивных симптомов у подростков на фоне олиго- и аменореи с учетом эндокринных факторов. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2018; 4:87–96. doi: 10.24411/1816-2134-2018-14009

Khashchenko EP, Uvarova EV, Baranova AV, Vysokikh MYu, Salnikova IA. The severity of depressive symptoms in adolescents against the background of oligo- and amenorrhea, taking into account endocrine factors. *Reproductive health of children and adolescents* 2018;4:87–96. (In Russ.)

11. Горбань ЕГ, Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ. Факторы риска рецидивирования пиелонефрита у девушек-подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016;61(4): 209

Gorban EG, Letifov GM, Chebotareva YuYu. Risk factors for recurrent pyelonephritis in adolescent girls. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2016;61(4):209. (In Russ.)

12. Костоева ЗА, Чеботарева ЮЮ, Летилов ГМ, Имиева ТБ, Богатырева ЛН. Особенности коморбидной симптоматики при вульвовагините у девочек с инфекциями мочевых путей. *Нефрология* 2021;25(1):90–95

Kostoeva ZA, Chebotareva YuYu, Letifov GM, Imieva TB, Bogatyreva LN. Features of comorbid symptoms in vulvovaginitis in girls with urinary tract infections. *Nephrology* 2021;25(1):90–95. (In Russ.)

13. Летилов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Григорян АА. Психосоциальные особенности у девочек с рецидивирующим течением вульвовагинита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(4):350–351

Letifov GM, Chebotareva YuYu, Kostoeva ZA, Grigoryan AA. Psychoemotional features in girls with recurrent vulvovaginitis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(4):350–351. (In Russ.)

14. Чеботарева ЮЮ, Яценко ТА. Гинекология детского и подросткового возраста: В.П. Юровская, ред. Ростов н/Д., 2004:208–237

Chebotareva YuYu, Yatsenko TA. Gynecology of children and adolescents: Yurovskaya VP, ed. Rostov-on-Don, 2004:208–237 (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 89281006055; E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-9609-0917

Проф. Летилов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой. Тел.: 89094381113; E-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

Проф. Юрий Алексеевич Петров, д-р мед. наук  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии 2, заведующий кафедрой. e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

#### About the authors:

Prof. Yulia Yu. Chebotareva, MD, PhD, DMedSci  
344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, the department of obstetrics and gynecology, associate Professor. Phone: 89281006055; e-mail: chebotarevajulia@inbox. ORCID:0000-0001-9609-0917

Prof. Gadzhi M. Letifov, DMedSci  
344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan Lane, Rostov State Medical University Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pediatrics and Neonatology, Head of Department. Tel.: 89094381113; e-mail: gmletifov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5094-7599

Prof. Yuri A. Petrov, DMedSci.  
344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Lane, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology 2, Head of the Department. e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>

**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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 28.04.2022;  
одобрена после рецензирования 15.09.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 28.04.2022;  
approved after reviewing 15.09.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

© Н.Ю. Савельева, Л.И. Гапон, Е.В. Микова, А.Ю. Жержова, 2023  
УДК [616.61-089 : 615.846] : 616.12-008.331.1.

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-91-97

## ЭКСКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Нина Юрьевна Савельева<sup>1</sup>, Людмила Ивановна Гапон<sup>2✉</sup>,  
Екатерина Викторовна Микова<sup>3</sup>, Анна Юрьевна Жержова<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Тюменская область, г. Тюмень, Россия

<sup>1</sup> nkard@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7146-8327>

<sup>2</sup> gapon@infarkta.net. <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>

<sup>3</sup> MikovaEV@infarkta.net. <https://orcid.org/0000-0002-3235-0350>

<sup>4</sup> zherzhova1277@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3271-015X>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Серьезной проблемой в клинической практике является наличие резистентной к терапии артериальной гипертензии (РАГ). Для лечения этой категории пациентов определена возможность использования метода катетерной радиочастотной симпатической денервации (РДН) почечных артерий в рамках регистров клинических исследований. Одним из важнейших критериев оценки эффективности является состояние экскреторной функции почек после проведения процедуры. **ЦЕЛЬ:** изучить влияние операции РДН на состояние экскреторной функции почек через 3 года наблюдения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Наличие РАГ устанавливали при исключении вторичных причин АГ. В исследование включены 40 пациентов (20 мужчин и 20 женщин), средний возраст 55,5±7,2 года, со средним уровнем офисного систолического АД (САД) – 180±26,1 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 107,4±13,9 мм рт. ст. Исходно и через 3 года оценивали параметры суточного мониторирования артериального давления (СМАД), а также экскреторную функцию почек: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD и уровень суточной экскреции альбумина с мочой (СЭА). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 3 года, по данным СМАД, отмечалось значимое снижение уровня среднесуточного САД (исходно 161,1±16,9 и через 3 года 155,4±20,8 мм рт. ст.;  $p=0,024$ ) и ДАД (95,6±11,8 и 90,2±12,4 мм рт. ст.;  $p=0,002$ ). Показатели функционального состояния почек выявили разнонаправленные изменения. Повысился уровень креатинина сыворотки крови: исходно 69,5±16,4 мкмоль/л и через 3 года – 78,7±19,5 мкмоль/л;  $p<0,0001$ ) и, соответственно, снизилась СКФ (98,2±18,7 мл/мин и 85,1±17,9 мл/мин;  $p<0,0001$ ) при снижении уровня суточной экскреции альбумина в моче (30,4 [14,6; 52,9] мг/сут и 14,1 [11,9; 42,4] мг/сут соответственно;  $p=0,03$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствуют о наличии значимого антигипертензивного эффекта, безопасности процедуры для почек. Однако, учитывая разнонаправленный характер изменений, состояние функции почек после процедуры РДН требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** суточное мониторирование артериального давления, резистентная артериальная гипертензия, радиочастотная абляция почечных артерий

**Для цитирования:** Савельева Н.Ю., Гапон Л.И., Микова Е.В., Жержова А.Ю. Экскреторная функция почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией после проведения процедуры радиочастотной денервации почек в условиях трехлетнего наблюдения. *Нефрология* 2023;27(2):91-97. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-91-97

## RENAL EXCRETORY FUNCTION IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION AFTER RADIOFREQUENCY KIDNEY DENERVATION AT THREE-YEAR FOLLOW-UP

Nina Yu. Savelieva<sup>1</sup>, Liudmila I. Gapon<sup>2✉</sup>, Ekaterina V. Mikova<sup>3</sup>, Anna Yu. Zherzhova<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Branch of Tomsk National Research Medical Centre, Tyumen Cardiology Research Center. Department of clinical cardiology, Tyumen, Russia

<sup>1</sup> nkard@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7146-8327>

<sup>2</sup> gapon@infarkta.net. <https://orcid.org/0000-0002-3620-0659>

<sup>3</sup> MikovaEV@infarkta.net. <https://orcid.org/0000-0002-3235-0350>

<sup>4</sup> zherzhova1277@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-3271-015X>

## ABSTRACT

It is generally accepted that the true-resistant hypertension (RH) currently remains critical issue. At present there is some published evidence that catheter renal denervation procedure showed effectiveness at randomized clinical trials. The assessment of renal function after the technique is crucial. *THE AIM* of the study was to estimate renal function after renal artery denervation procedure in patients with uncontrolled hypertension in 3 – years follow-up. *PATIENTS AND METHODS*. The diagnosis of RH was made in the absence of any evidence of secondary hypertension. 40 patients (20 male and 20 female), aged  $55,5 \pm 7,2$  years, with office systolic blood pressure (BP)  $180 \pm 26,1$  mm Hg, and diastolic BP  $107,4 \pm 13,9$  mm Hg were examined. Glomerular filtration rate (GFR, MDRD) and microalbuminuria level was determined by averaging all measurements performed during hospitalization. Ambulatory blood pressure monitoring (BPM) was performed in all patients. *RESULTS*. BPM has revealed the significant decrease of systolic daytime blood pressure (at baseline  $161,1 \pm 16,9$  mm Hg and at follow-up  $155,4 \pm 20,8$  mm Hg;  $p = 0,024$ ) and decrease of diastolic daytime BP (at baseline  $95,6 \pm 11,8$  mmHg and at follow-up  $90,2 \pm 12,4$  mm Hg;  $p = 0,002$ ). During 3 -year of follow-up the serum creatinine level has increased at baseline  $69,5 \pm 16,4$   $\mu\text{mol/l}$  and at follow-up  $78,7 \pm 19,5$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,0001$ ). The Glomerular filtration rate has scaled down (at baseline  $98,2 \pm 18,7$  ml/min and at follow-up  $85,1 \pm 17,9$  ml/min;  $p < 0,0001$ ). The level of daily excretion of albumin has also decreased (at baseline  $30,4 [14,6; 52,9]$  mg and at follow-up  $14,1 [11,9; 42,4]$  mg correspondingly;  $p = 0,03$ ). *CONCLUSION*. Although BP profile changes have demonstrated the effectiveness of RDN, therefore the future investigation of exact patho-physiological significance of glomerular filtration level after the treatment of RH should be of provided.

**Keywords:** ambulatory blood pressure monitoring (ABPM); hypertension; radiofrequency ablation; renal artery denervation

**For citation:** Savelieva N.Yu., Gapon L.I., Mikova E.V., Zherzhova A.Yu. Renal excretory function in patients with resistant arterial hypertension after radiofrequency kidney denervation at three-year follow-up. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):91-97. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-91-97

## ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия остается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения в результате развития сердечно-сосудистых осложнений и развития гипертонической нефропатии [1]. Это связано с ее большой распространенностью (в России 47% – у мужчин и 40% – у женщин) [2], недостаточной эффективностью лекарственной гипотензивной терапии, развивающейся вследствие многих причин, таких как отсутствие приверженности к лечению, отсутствие эффекта от проводимой АГТ либо непереносимости лекарственных препаратов. Постоянно возрастающее количество гипотензивных препаратов, к сожалению, не увеличивает успехов лечения АГ, количество пациентов с гипертонией и ее осложнениями неуклонно возрастает. Поэтому продолжается поиск новых эффективных, в том числе, оперативных методов лечения [3]. В рамках популяции гипертоников в течение последних 15 лет выделена группа пациентов с особо высоким риском осложнений и низкой выживаемостью вследствие АГ, резистентной к комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Резистентной называют АГ, при которой уровень артериального давления (АД) пациента остается выше 140/90 мм рт. ст, несмотря на постоянный прием 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик в максимально переносимых дозах, при условии исключения вторичной формы АГ и оценки результата лечения через 3–6 мес корректного приема препаратов. Резистентная АГ встречается в 5–10% случаев у амбулаторных пациентов и у 25–30%

больных специализированных отделений [4]. По данным специализированного отделения артериальной гипертензии Тюменского кардиологического центра, 13,9% пациентов за год выписываются с цифрами АД >140/90 мм рт. ст.

В основе истинной резистентности к АГ (РАГ) лежит образование порочного круга гиперстимуляции по почечным волокнам симпатической нервной системы (СНС). Для лечения этой категории пациентов в 2003 году Dr. Howard Levin (кардиолог) & Mark Gelfand (инженер) предложили концепцию радиочастотной симпатической денервации почечных артерий. В Российских Национальных рекомендациях по лечению АГ процедура РДН не указана для широкой медицинской практики. Однако консенсус РМОАГ определил возможность использования метода в качестве дополнительного в лечении РАГ у пациентов в рамках регистров и клинических исследований [5].

Эта методика с успехом используется в клинической практике за рубежом с 2008 года (Symplcity HTN-1) [6]. В нашей стране ее внедрение началось в 2011 году и также продемонстрировало высокую эффективность и безопасность [7]. В 2012 году стартовал международный регистр Global Symplcity Registry, по результатам эффективности процедуры, оцененной уже через 6 мес у 1000 пациентов, снижение САД составило 20,2 мм рт. ст.

Катетерная симпатическая денервация почечных артерий (РДН ПА) является самым современным, эффективным и безопасным методом лечения АГ, устойчивой к медикаментозному ле-

чению, обеспечивая немедикаментозное стойкое снижение АД [8]. Процедура выполняется катетерным методом – через бедренную артерию. В устья почечных артерий проводится зонд с датчиком, через который наносится серия электромагнитных аппликаций на стенки почечной артерии, приводя к частичной деструкции симпатических нервных волокон, поддерживающих патологический порочный круг в формировании высокого уровня АД.

Величина гипотензивного эффекта РДН, по данным метаанализа 123 исследований (613 815 пациентов), составила 10 мм рт.ст для офисного АД, что влечет за собой снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ИБС, ОНМК, ХСН) и общей смертности на 13 % [9].

Однако вопрос о возможности широкого применения РДН ПА в настоящее время остается открытым вследствие высокой стоимости процедуры, технической сложности, сложностью отбора пациентов.

Одним из малоизученных аспектов возможности использования РДН является оценка долгосрочного влияния РДН на функциональную активность почек. По предварительным данным, процедура не приводит к значимому снижению функции почек, однако, работы, посвященные этой теме, малочисленны, упоминается лишь, в целом, о сохранности функции почек и почечных артерий после проведения процедуры [10].

Состояние почек, как органа-мишени АГ, оказалось в центре внимания кардиологов и нефрологов относительно недавно, когда появились данные о снижении смертности от ОИМ и ОНМК на фоне постоянно возрастающей численности пациентов с ХБП, обусловленной гипертонической нефропатией (11 % среди всех причин ХБ) [11]. По-видимому, это связано с тем, что на ранних стадиях нарушение функции почек выявить достаточно сложно, а тогда, когда появляется значимое снижение скорости клубочковой фильтрации, это свидетельствует о гибели значимой части нефронов, более 70 %. Ранними маркерами поражения почек являются уровень микроальбуминурии и нарушение гемодинамики по данным УЗДГ [12]. В патогенезе гипертонической нефропатии рассматриваются несколько механизмов: длительно существующая АГ приводит к утолщению мышечного слоя артериол и междольковых артерий в почках, увеличению их жесткости и передаче повышенного АД на сосуды клубочков почек, что ведет к увеличению интраглобулярного давления, повреждению эндотелиоцитов и повышению проницаемости

базальной мембраны для белковых компонентов. Повышение фильтрации белка активируют вазоактивные и провоспалительные механизмы почек, увеличение количества фибробластов в сосудистой стенке и формирование нефросклероза [13].

Почечный интерстициальный фиброз является основой прогрессирования заболеваний почек как воспалительной, так и невоспалительной природы. В здоровых почках только небольшое количество интерстициальных клеток являются фибробластами, вырабатывающими коллаген, но в условиях длительно существующей АГ и постоянной механической травмы микроциркуляторного русла количество фибробластов резко возрастает, и они приобретают способность к гиперпролиферации [14].

Кроме уровня СЭА, развитие гипертонической нефропатии инициируется такими факторами, как гиперурикемия, ангиотензин-II, катехоламины, эндотелиальная дисфункция со снижением выработки оксида азота, которые индуцируют процессы вазоконстрикции в почках. Развитие нефросклероза неразрывно связано с длительностью и тяжестью АГ. Ранним маркером увеличения внутривисцерального сосудистого сопротивления является нарушение почечной гемодинамики по данным УЗДГ почечных артерий – повышением минимальной диастолической скорости кровотока в сегментарных артериях почек и индекса резистентности в междольковых почечных артериях.

В Тюменском кардиологическом центре в рамках научной программы после одобрения этическим комитетом с января 2013 года была проведена процедура РДН ПА 40 пациентам (29 – в Тюменском кардиологическом научном центре и 11 – на базе Томского НИИ кардиологии). По данным динамического наблюдения, у всех пациентов имеется статистически достоверное снижение уровня АД: офисного – 32/18 ( $p < 0,001$ ), среднесуточное САД – 12,6 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и среднесуточное ДАД – 6,5 мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) и уменьшение выраженности поражения органов-мишеней АГ. При этом не отмечалось ни одного клинически значимого осложнения, связанного с вмешательством [15].

Учитывая технические особенности проведения процедуры РДН, одним из важнейших моментов оценки ее безопасности является состояние функции почек после ее проведения. Это было отражено в пилотных исследованиях Symplisity 1 и 2, однако, требует дальнейшего изучения в связи с немногочисленностью наблюдений. Работ, указывающих на нарушение функции почек после про-

Таблица 1 / Table 1

**Клиническая характеристика пациентов с РАГ**  
**Clinical features of patients with uncontrolled HTN**

| Показатель                                | Пациенты с РДН, % (n=40) |
|-------------------------------------------|--------------------------|
| Ишемическая болезнь сердца                | 47,5% (19)               |
| Хроническая сердечная недостаточность     | 82,5% (33)               |
| Сахарный диабет                           | 32,5% (13)               |
| Хроническая болезнь почек                 | 17,5% (7)                |
| Мочекаменная болезнь                      | 7,5% (3)                 |
| Инсульт в анамнезе                        | 12,5% (5)                |
| Транзиторная ишемическая атака в анамнезе | 12,5% (5)                |
| Дисциркуляторная энцефалопатия            | 37,5% (15)               |

ведения процедуры РДН, не найдено, однако, и подробного анализа состояния показателей функции почек также не найдено. Целью настоящей работы было изучение влияния процедуры РДН на состояние функции почек через 3 года проспективного наблюдения.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Наличие РАГ устанавливалось при исключении вторичных причин АГ, псевдогипертензии и уточнения степени приверженности к гипотензивной терапии. В исследование включены 40 пациента с РАГ, которым была выполнена РДН ПА. Гипотензивный эффект оценивали через 3 года после РДН ПА по изменениям офисного АД, показателям СМАД. Проанализированы результаты оперативного лечения 40 пациентов РАГ обоего пола (20 мужчин и 20 женщин), средний возраст –  $55,5 \pm 7,2$  года, ИМТ –  $35,8 \pm 7,0$  кг/м<sup>2</sup>, стаж АГ составил  $18,6 \pm 8,9$  года. Все пациенты получали комбинированную гипотензивную терапию, состоящую из  $5,4 \pm 0,8$  препаратов, включая диуретики. Через 3 года после проведения процедуры РДН

ПА оценены: уровень офисного АД по методу Короткова, СКФ по формуле (MDRD), уровень суточной экскреции альбумина с мочой на аппарате Clima MC 15, количественное измерение Цистатина С в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа «сэндвич»-методом с применением набора RD 191009100 Human Cystatin C ELISA фирмы «Bio Vendor Laboratory Medicine, Inc.» СМАД проводилось на аппарате BPLab, производитель Россия. Тестирование прибора на предмет ошибок, точность, надежность и работоспособность проверяется в соответствии с международными и национальными стандартами. РДН ПА проводилась с помощью оборудования Medtronic Symplicity Catheter System. Дизайн исследования: открытое, проспективное, нерандомизированное.

Анализ данных исследования проводился с использованием статистического пакета программы SPSS Statistics (версия 21.0 для «Windows»). Используемые в работе параметры тестировались на нормальность распределения выборки с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные были представлены в виде  $M \pm SD$  (средне  $\pm$  среднее квадратичное отклонение) в случае нормального распределения либо в виде Me [25–75%] (медианы и интерквартильного размаха) при распределении отличном от нормального. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от распределения использовался парный t-критерий Стьюдента, для оценки динамических изменений для количественных признаков применяли непараметрический критерий Вилкоксона. Для всех проведенных анализов различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$  ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 2 / Table 2

**Показатели функции почек и уровня АД через 36 мес,  $M \pm SD$  / Me [25–75]**  
**Changes in renal function parameters and BP: home and 24-hour measurements in 36 months follow-up,  $M \pm SD$  / Me [25–75]**

| Показатель                 | Исходно            | Через 36 мес       | p      |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| СКФ, MDRD, мл/ мин         | $98,2 \pm 18,7$    | $85,1 \pm 17,9$    | 0,0001 |
| Креатинин, мкмоль/ л       | $69,5 \pm 16,4$    | $78,7 \pm 19,5$    | 0,0001 |
| Цистатин С, нг/мл          | $0,727 \pm 0,489$  | $1,30 \pm 0,313$   | 0,001  |
| СЭА, мг/сут                | $30,4$ [14,6–52,9] | $14,1$ [11,9–42,4] | 0,03   |
| Калий, ммоль/л             | $4,4 \pm 0,46$     | $4,3 \pm 0,38$     | 0,092  |
| Мочевая кислота, мкмоль/ л | $378,7 \pm 85,4$   | $376,9 \pm 83,2$   | 0,734  |
| САД офисное, мм рт. ст.    | $180,2 \pm 26,1$   | $150,6 \pm 21,3$   | 0,0001 |
| ДАД офисное, мм рт. ст.    | $107,4 \pm 13,9$   | $87,1 \pm 13,8$    | 0,0001 |
| САД среднесут., мм рт. ст. | $161,1 \pm 16,9$   | $155,4 \pm 20,8$   | 0,024  |
| ДАД среднесут. мм рт. ст.  | $95,6 \pm 11,8$    | $90,2 \pm 12,4$    | 0,002  |

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; САД среднесут. – среднее систолическое АД за сутки, ДАД среднесут. – среднее диастолическое АД за сутки; СЭА – суточная экскреция альбумина с мочой.

Спектр сопутствующей патологии представлен в таблице 1. Основная сопутствующая патология представлена наличием у пациентов хронической сердечной недостаточности (ХСН) – 82,5 %, ишемической болезни сердца (ИБС) – 47,5 %, дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) – 37,5 %, сахарного диабета (СД) – 32,5 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из таблицы 2, по данным СМАД, проведение процедуры РДН ПА привело к значимому снижению уровня среднесуточного САД ( $161,1 \pm 16,9$  и  $155,4 \pm 20,8$ ;  $p=0,024$ ) и ДАД ( $95,6 \pm 11,8$  и  $90,2 \pm 12,4$  мм рт. ст.;  $p=0,002$ ) и уровню офисного АД ( $180,2 \pm 26,1/107,4 \pm 13,9$  –  $150,6 \pm 21,3/87,1 \pm 13,8$  мм рт. ст.;  $p=0,0001$ ). Эффект сохранялся на протяжении трех лет проспективного наблюдения. Исходно у всех пациентов имелась сохраненная функция почек: креатинин сыворотки крови –  $69,5 \pm 16,4$  мкм/л; СКФ –  $98,2 \pm 18,7$  мл/мин. Через 3 года после проведения РДН ПА показатели функционального состояния почек выявили разнонаправленные изменения: статистически значимо ( $78,7 \pm 19,5$ ;  $p=0,0001$ ) повысился уровень креатинина и, соответственно, снизилась СКФ ( $85,1 \pm 17,9$ ;  $p=0,0001$ ) при снижении уровня СЭА в суточной моче  $30,4$  [ $14,6$ ;  $52,9$ ] мг/сут и  $14,1$  [ $11,9$ ;  $42,4$ ] мг/сут соответственно;  $p=0,03$ . Уровень калия и МК не имели достоверных различий с исходными показателями через 3 года наблюдения. Уровень цистатина С через 3 года после процедуры стал достоверно выше ( $0,7 \pm 0,4$  и  $1,3 \pm 0,3$  соответственно;  $p=0,001$ ), но, в целом, не превысил референсных значений. Цистатин С – цистеиновый ингибитор протеаз с молекулярной массой 13400 Да, который синтезируется всеми содержащими ядра клетками организма. Определение уровня цистатина С является альтернативой креатинину для оценки функции почек. В отличие от креатинина, его продукция в значительно меньшей степени зависит от мышечной массы, пола, возраста, антропометрических данных. Цистатин С более чем на 99 % выводится почками. Он свободно проходит через клубочковый фильтр, реабсорбируется и полностью метаболизируется эпителием проксимальных канальцев, но не секретируется тубулоцитами в отличие от креатинина. Уровень цистатина С в крови обратно пропорционален СКФ. При остром почечном повреждении уровень цистатина С в сыворотке повышается значительно раньше, чем креатинина, а его повышенная экскреция отражает тяжесть поражения канальцев [11]. Несмотря на повышение уровня этого показателя в динамике,

через 3 года наблюдения, отсутствие превышения референсных значений, на наш взгляд, не может быть расценено в качестве негативного аспекта состояния функции почек.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие АГ является значимым фактором, повреждающим почки, влияние которого в разы усиливается, если уровень АД не поддается коррекции ГТТ. Кроме самой АГ, в формировании гипертонической нефропатии важное значение имеют и такие факторы, как эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, электролитные нарушения, активация РААС, оксидативный стресс, субклиническое воспаление, возраст, стаж АГ и многие другие. По данным Национальных рекомендации по лечению ХБП (2012), пациенты с гипертонической нефропатией составляют 11 % среди претендентов на системный гемодиализ, что представляет из себя важную медико-социальную проблему. При деструкции почечных симпатических ганглиев происходит увеличение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, снижается реабсорбция натрия и секреция ренина, что, по данным литературы, приводит к значимому снижению уровня АД, инсулинорезистентности, уменьшению выработки ГЛЖ, жесткости сосудистой стенки. Более того, в некоторых работах указывается на возможность использования РДН ПА, как метода лечения хронической почечной недостаточности [3].

По данным нашего исследования, через 3 года наблюдения выявлено достоверное повышение уровня креатинина и, соответственно, снижение уровня СКФ у пациентов после РДН на фоне достоверно снижающегося уровня СЭА в суточной моче. На наш взгляд, это может быть объяснено несколькими причинами: достоверным снижением уровня системного АД, закономерным прогрессированием гипертонической нефропатии, наличием среди анализируемой группы 15 пациентов с гиперурикемией, которые, по нашим данным, вследствие наличия дисметаболической нефропатии лишь условно могут считаться респондерами процедуры. Эта категория больных требует отдельного анализа реакции на ренальную денервацию. Кроме того, возможно, это связано с изменениями уровня вазоконстрикторов и вазодилататоров, определение уровня которых не входило в задачи нашего исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исходно сохраненные показатели функционального состояния почек у паци-

ентов с РАГ после проведения процедуры РДН ПА выявили разнонаправленные изменения: статистически достоверное улучшение таких показателей, как СЭА в суточной моче, уровень цистатина С, и противоположные по значимости, также статистически достоверные – повышение уровня креатинина и снижение СКФ при оставшемся без значимых изменений уровне МК. В пересчете на 1 год темп снижения уровня СКФ составил 4,36 мл/год, что, по данным Национальных рекомендаций по нефропротекции (2012), не считается значимым и является меньшим, чем в группе пациентов с РАГ без проведения РДН. Полученные данные, подтверждая сохраняющийся значимый гипотензивный эффект, позволяют сделать вывод о безопасности процедуры для почек и, возможно, могут свидетельствовать о снижении повреждающего действия высокого АД на почки и уменьшении проявлений гипертонической нефропатии. Однако, учитывая разнонаправленный характер изменений, состояние функции почек после процедуры РДН у пациентов с РАГ требует дальнейшего всестороннего изучения.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Самородская ИВ, Семёнов ВЮ. Смертность от артериальной гипертензии в регионах Российской Федерации в период с 2013 г. по 2019 г. *Кардиология* 2021;61(12):59–65. doi: 10.18087/cardio.2021.12.n1643
- Самородская ИВ, Семёнов ВЮ. Mortality from arterial hypertension in the regions of the Russian Federation in the period from 2013 to 2019. *Cardiology* 2021;61(12):59–65 (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2021.12.n1643
- Пекарский СЕ, Мордовин ВФ, Рипп ТМ, Фальковская АЮ. Интервенционное лечение артериальной гипертензии: эффективная оптимизация ренальной денервации. Компания Милон, Томск, 2017; 222 с
- Pekarski SE, Mordovin VF, Ripp TM, Falkovskaya AY. Intervention treatment of arterial hypertension: the effective optimization of renal artery denervation. Milon Company, Tomsk, 2017:222 p. (In Russ.)
- Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017 Jan;26(1):14–19. doi: 10.1097/MNH.000000000000286. PMID: 27798457
- Данилов МН, Агаева РА, Матчин ЮГ и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2017;17(4):7–18. doi: 10.26442/2075082X.2020.4.200398
- Danilov NicN, Agaeva RegA, Matchin YuG et al. Russian medical society on arterial hypertension (RMSAH) consensus of experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in pa-

tients with arterial hypertension. *Systemic hypertension* 2017;17(4):7–18. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2020.4.200398

6. Данилов МН, Матчин ЮГ, Чазова ИЕ. Эндоваскулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. Первый опыт в России. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2012;18(1):51–54

Danilov NM, Matchin luG, Chazova IE. Endovascular radio-frequency denervation of renal arteries as an innovation method of treatment of refractory arterial hypertension. First experience in Russia. *Angiol Sosud Khir* 2012;18(1):51–54. (In Russ.) PMID: 22836328

7. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE et al. SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet* 2017; 11(10108):2160–2170. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32281-X

8. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021 May 1; 397(10285):1625–1636. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0. PMID: 33933205; PMCID: PMC8102467

9. Агаева РА, Данилов МН, Щелкова ГВ и др. Новые возможности ренальной денервации. *Тер Арх* 2020; Июль 9; 92(6):84–88

Agaeva RA, Danilov NM, Shelkova GV et al. New opportunities of renal denervation]. *Ter Arkh* 2020 92(6):84–88. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.06.000588

10. Helmersson-Karlqvist J, Lipcsey M, Årnlöv J et al. Cystatin C predicts long term mortality better than creatinine in a nationwide study of intensive care patients. *Sci Rep* 2021 Mar 15;11(1):5882. doi: 10.1038/s41598-021-85370-8

11. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017 Mar 25;389(10075):1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5

12. Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:191–208. doi: 10.1007/5584\_2016\_170

13. Arai H, Sato Y, Yanagita M. Fibroblast heterogeneity and tertiary lymphoid tissues in the kidney. *Immunol Rev* 2021 Jul;302(1):196–210. doi: 10.1111/imr.12969

14. Гапон ЛИ, Микова ЕВ, Савельева НЮ и др. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в рамках годового проспективного наблюдения. *Системные гипертензии* 2017;14(2):41–44. doi: 10.26442/SG29185

Gapon LI, Mikova EV, Savelyeva NY et al. Clinical efficacy of sympathetic denervation of renal arteries in patients with resistant arterial hypertension as part of annual prospective follow up. *Systemic Hypertension* 2017;14(2):41–44. (In Russ.) doi: 10.26442/SG29185

#### Сведения об авторах:

Доц. Савельева Нина Юрьевна, канд. мед. наук  
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111. Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, старший научный сотрудник. Тел. (3452)-681919; Email: nkard@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-7146-8327

Проф. Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук  
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111. Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН. Научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности. Тел. (3452)-

687673; Email: gapon@infarkta.net. ORCID: 0000-0002-3620-0659

Научный сотрудник Микова Екатерина Викторовна  
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111. Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности. Тел. (3452)-681919; Email:

Науч. сотр. Жержова Анна Юрьевна, канд. мед. наук  
625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111. Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, отделение артериальной гипертензии и коронарной недостаточности. Тел. (3452)-681919; Email: zherzhova1277@gmail.com. ORCID iD: 0000-0002-3271-015X

#### About the authors:

Nina Y. Savelieva MD, PhD

Affiliations: 625026, Russia, Tyumen, Melnikaite st., 111. Branch of Tomsk National Research Medical Centre, Tyumen Cardiology Research Center. Scientific Researcher of the Department of clinical cardiology. Phone: (3452)- 681919; Email: nkard@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-7146-8327

Prof. Liudmila I. Gapon MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 625026, Russia, Tyumen, Melnikaite st., 111. Branch of Tomsk National Research Medical Centre, Tyumen Cardiology Research Center. Department of clinical cardiology.

Phone: (3452) 687673; E-mail: gapon@infarkta.net. ORCID: 0000-0002-3620-0659

Scientific Researcher Ekaterina V. Mikova, MD

Affiliations: 625026, Russia, Tyumen, Melnikaite st., 111. Branch of Tomsk National Research Medical Centre, Tyumen Cardiology Research Center. Department of clinical cardiology. Phone: (3452) 681919; Email: MikovaEV@infarkta.net. ORCID iD: 0000-0002-3235-0350

Scientific Researcher Anna Y. Zherzhova MD, PhD

Affiliations: 625026, Russia, Tyumen, Melnikaite st., 111. Branch of Tomsk National Research Medical Centre, Tyumen Cardiology Research Center. Department of clinical cardiology. Phone: (3452)- 681919 Email: zherzhova1277@gmail.com. ORCID iD: 0000-0002-3271-015X

**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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 03.06.2022;  
одобрена после рецензирования 10.10.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 03.06.2022;  
approved after reviewing 10.10.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

© О.Д. Ягмуров, В.Д. Исаков, 2023  
УДК [616-091.1 : 340.6] : 616.61

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-98-101

## СТРУКТУРА ВЫЯВЛЯЕМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТРУПОВ

Оразмурад Джумаевич Ягмуров<sup>1✉</sup>, Владимир Дмитриевич Исаков<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранением Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> sudmed@zdrav.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>

<sup>2</sup> profivd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9127-2631>

### РЕФЕРАТ

Изучалась структура выявляемой патологии почек по результатам судебно-медицинского исследования трупов в Санкт-Петербургском «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (БСМЭ) за 2020–2021 гг. В результате исследования оказалось, что из общего количества всех трупов, которые были направлены органами следствия на судебно-медицинскую экспертизу в Санкт-Петербургское «Бюро судебно-медицинской экспертизы» за эти годы, патология почек составила 0,7 %. Наиболее частой (67 %) почечной патологией, приводящей к смерти, явились злокачественные заболевания почек. В группе злокачественных заболеваний почек возраст умерших был в пределах 40–90 лет (с выраженным пиком 80–90 лет). Возраст большинства умерших от незлокачественных заболеваний почек составлял 50–90 лет (с выраженным пиком 80–90 лет). Гендерных различий по причинам смерти в группах злокачественных и незлокачественных заболеваний почек не установлено.

**Ключевые слова:** смертельная патология почек, судебно-медицинское исследование, злокачественные и незлокачественные заболевания, гендерные различия

**Для цитирования:** Ягмуров О.Д., Исаков В.Д. Структура выявляемых заболеваний почек по результатам судебно-медицинских исследований трупов. *Нефрология* 2023;27(2):98-101. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-98-101

## THE STRUCTURE OF DETECTED KIDNEY DISEASES BASED ON THE RESULTS OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION OF CORPSES

Orazmurad D. Yagmurov<sup>1✉</sup>, Vladimir D. Isakov<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Saint Petersburg State Healthcare Institution Bureau of Forensic Medical Examination, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup> sudmed@zdrav.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8141-4488>

<sup>2</sup> profivd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9127-2631>

### ABSTRACT

The structure of the detected kidney pathology was studied according to the results of a forensic medical examination of corpses in the St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination (BSME) in 2020–2021. As a result of the research, it turned out that out of the total number of all corpses that were sent by the investigative bodies for forensic medical examination to the St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination over the years, kidney pathology amounted to 0.7 %. The most frequent (67 %) renal pathology leading to death were malignant kidney diseases. In the group of malignant kidney diseases, the age of the deceased was in the range of 40–90 years (with a pronounced peak of 80–90 years). The age of the majority of those who died from non-malignant kidney diseases was 50–90 years (with a pronounced peak of 80–90 years). Gender differences in the causes of death in the groups of malignant and non-malignant kidney diseases have not been established.

**Keywords:** fatal kidney pathology, forensic medical examination, malignant and non-malignant diseases, gender differences.

**For citation:** Yagmurov O.D., Isakov V.D. The structure of detected kidney diseases based on the results of forensic medical examination of corpses. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):98-101. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-98-101

Все исследования трупов в судебно-медицинских экспертных учреждениях выполняются только по направлению (постановлению) органов следствия. Главным вопросом, который интересует следователя, является: «Какова причина наступления смер-

ти» [1–3]. Это позволяет ему определиться, является ли смерть насильственной (криминальной) или ненасильственной (как закономерный исход индивидуально обусловленных заболеваний). К особой категории исследований относятся случаи, когда

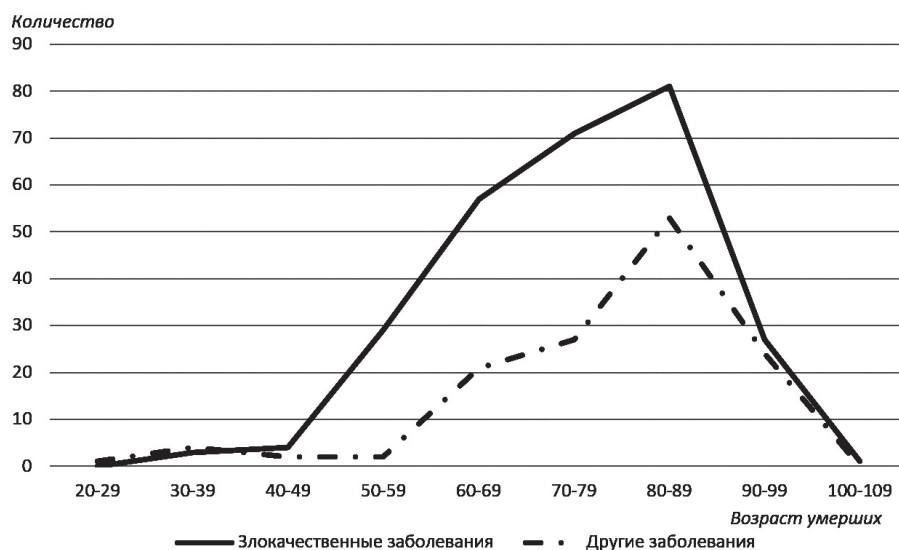


Рисунок 1. Возраст и количество умерших от заболеваний почек за исследуемый период.  
Figure 1. Age and number of deaths from kidney diseases during the study period.

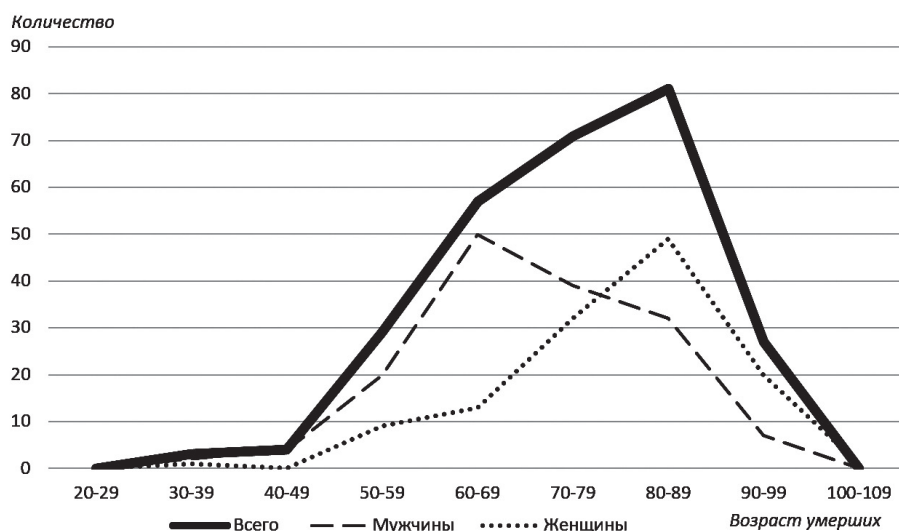


Рисунок 2. Возрастные различия числа умерших от злокачественных заболеваний мужчин и женщин.  
Figure 2. Age differences in the number of men and women who died from malignant diseases.

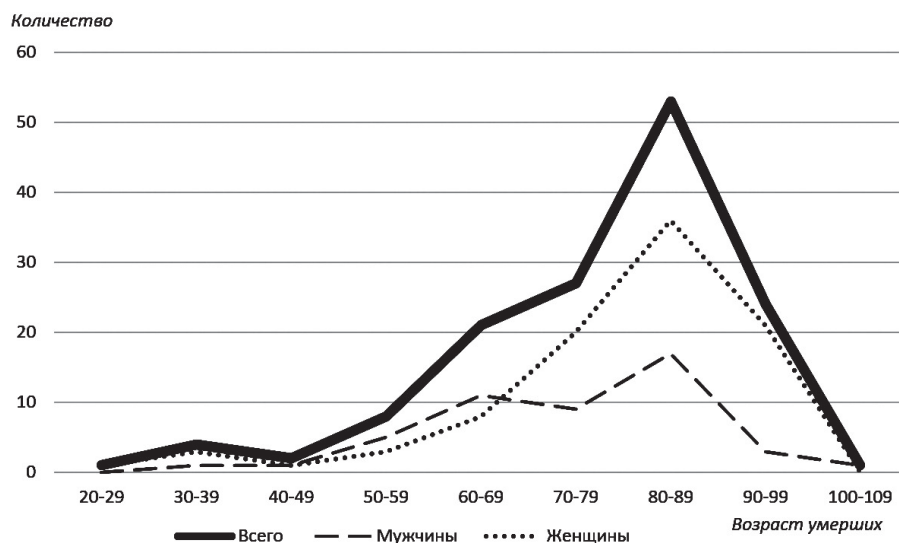


Рисунок 3. Возрастные различия числа умерших от злокачественных заболеваний.  
Figure 3. Age differences in the number of deaths from malignant diseases.

экспертиза назначается следствием при наличии жалоб родственников на качество оказанной медицинской помощи.

Изучалась структура выявляемой патологии почек по результатам судебно-медицинского исследования трупов в Санкт-Петербургском «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (БСМЭ) за 2020–2021 гг.

В результате исследований оказалось, что общее количество всех трупов, которые были направлены органами следствия на судебно-медицинскую экспертизу в Санкт-Петербургское «Бюро судебно-медицинской экспертизы» (БСМЭ), за эти годы составило 61 219. Из них причина смерти от патологии почек была выявлена в 420 экспертизах (0,7%).

Все выявляемые смертельные заболевания почек были разделены на 2 группы: злокачественные и незлокачественные (другие заболевания).

Большую группу составили случаи смерти от злокачественных поражений почек – 279 случаев (141 – в 2020 г. и 138 – в 2021 г.). Из них мужчин было 154, женщин – 125. Возраст большинства умерших от злокачественных заболеваний почек находился в пределах 40–90 лет (с пиком 80–90 лет), рис. 1.

Тела умерших от злокачественных заболеваний доставлялись на исследование в БСМЭ из: квартир – в 271 случае; общественных мест – 5; лечебных учреждений – 3. Количество поступлений умерших по месяцам года было примерно

Таблица 1 / Table 1

**Структура и количество случаев смерти в группе злокачественных заболеваний почек, когда первоначальный диагноз был изменён**

**Structure and number of deaths in the group of malignant kidney disease when the original diagnosis has been changed**

| Диагноз при поступлении            | Диагноз судебно-медицинский                                   | Количество |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------|
| Интоксикация                       | Рак почки                                                     | 83         |
|                                    | Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки | 28         |
|                                    | Метастазы в лёгких                                            | 1          |
|                                    | Перитонит острый гнойный                                      | 1          |
| Тромбоэмболия легочной артерии     | Рак почки                                                     | 4          |
|                                    | Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки | 3          |
| Сердечно-лёгочная недостаточность  | Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки | 2          |
|                                    | Рак почки                                                     | 1          |
| Левожелудочковая недостаточность   | Рак почки                                                     | 2          |
| Почечная недостаточность           | Рак почки                                                     | 3          |
| Недостаточность печени хроническая | Рак почки                                                     | 2          |
|                                    | Рак почки                                                     | 2          |
| Пневмония                          | Рак почки                                                     | 2          |
|                                    | Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки | 1          |
| Кахексия                           | Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки | 1          |
| Отек головного мозга               | Рак почки                                                     | 2          |
| Внутричерепное кровоизлияние       | Рак почки                                                     | 1          |
| Всего                              |                                                               | 137        |

одинаково. Из всех доставленных этой группы алкоголь в крови был обнаружен у 39 (12%).

Первоначальными диагнозами при поступлении таких умерших были следующие: рак почки (127 случаев, 45,5%); злокачественное заболевание почки, кроме почечной лоханки (14 случаев, 5,0%); интоксикация (113 случаев, 40,5%); тромбоэмболия легочной артерии (7 случаев, 2,5%); сердечно-легочная недостаточность (3 случая, 1,1%); пневмония (3 случая, 1,1%); почечная недостаточность (3 случая, 1,1%); недостаточность печени хроническая (2 случая, 0,7%); левожелудочковая недостаточность (2 случая, 0,7%); отек головного мозга (2 случая, 0,7%); другие диагнозы (3 случая, 1,1%).

В результате проведенных в БСМЭ исследований (секционного, гистологического и др.) были установлены следующие окончательные судебно-медицинские диагнозы причин смерти:

– рак почек (233 случая, 83,5%). Диагноз при поступлении рак почки (127 случаев) был подтвержден во всех исследованиях, а в 106 – впервые выставлен после проведения судебно-медицинских исследований;

– злокачественное новообразование почки (44 случая, 15,8%). Диагноз при поступлении злокачественное заболевание почек (14 случаев) был подтвержден в 12 случаях, а в 32 – впервые выставлен после проведения судебно-медицинских исследований;

– в 2 случаях диагноз «интоксикация» при поступлении был заменён на метастазы в легкие и перитонит острый гнойный (табл. 1).

У умерших от злокачественных заболеваний мужчин и женщин имели место возрастные различия. У мужчин возрастной пик заболеваний приходился на интервал 60–80 лет, у женщин он был в интервале 70–90 лет (рис. 2). Различий по причинам смерти (в соответствии с выставленными судебно-медицинскими диагнозами) у мужчин и женщин не выявлено.

Случаи смерти от второй группы заболеваний почек (незлокачественных) составили – 141 (71 – в 2020 г. и 70 – в 2021 г.). В отличие от группы злока-

Таблица 2 / Table 2

**Структура и количество случаев смерти от незлокачественных заболеваний почек**  
**Structure and number of deaths from non-malignant kidney disease**

| Диагноз при поступлении        | Диагноз судебно-медицинский             | Количество |
|--------------------------------|-----------------------------------------|------------|
| Почечная недостаточность       | Пиелонефрит                             | 24         |
|                                | Гломерулонефрит                         | 22         |
|                                | Мочекаменная болезнь                    | 14         |
|                                | Абсцесс почек и околопочечной клетчатки | 2          |
|                                | Нефропатия токсическая                  | 1          |
|                                | Уросепсис                               | 1          |
|                                | Киста почки                             | 1          |
|                                | Инттоксикация                           | 1          |
| Интоксикация                   | Пиелонефрит                             | 17         |
|                                | Нефроз                                  | 11         |
|                                | Гломерулонефрит                         | 9          |
|                                | Мочекаменная болезнь                    | 3          |
|                                | Абсцесс почек и околопочечной клетчатки | 2          |
|                                | Сердечная недостаточность               | 2          |
| Сердечная недостаточность      | Пиелонефрит                             | 22         |
|                                | Мочекаменная болезнь                    | 1          |
| Сепсис                         | Гломерулонефрит                         | 3          |
| Тазовый перитонит              | Пиелонефрит                             | 2          |
| Пневмония                      | Пиелонефрит                             | 2          |
| Острая кровопотеря             | Гломерулонефрит                         | 1          |
| Менингит гнойный               | Гломерулонефрит                         | 1          |
| Флегмона туловища              | Пузырный свищ                           | 1          |
| Тромбоэмболия легочной артерии | Пиелонефрит                             | 1          |
| Всего                          |                                         | 141        |

чественных заболеваний количественное соотношение полов здесь было противоположным (мужчин – 48, женщин – 93). Возрастной пик смерти от указанных заболеваний (у мужчин и женщин) находился в интервале 80–90 лет (рис. 3).

Умершие второй группы доставлялись на исследование в морг из: квартир – в 128 случаях; общественных мест – в 5; лечебных учреждений – в 8. Количество поступлений таких умерших по месяцам года существенно не отличалось. Из всех доставленных этой группы алкоголь в крови был обнаружен у 17 (12%).

Диагнозами при поступлении умерших второй группы были следующие: почечная недостаточность (65 случаев, 46,1%); интоксикация (42 случая, 29,8%); сердечная недостаточность (23 случая, 16,3%); другие диагнозы (в единичных случаях – 7,8%).

В результате проведенных в БСМЭ исследований (секционного, гистологического и проч.) были установлены следующие окончательные судебно-медицинские диагнозы причин смерти: пиелонефрит (68 случаев, 48,3%); гломерулонефрит (36 случаев, 25,5%); мочекаменная болезнь (18 случаев, 12,8%); нефроз (11 случаев, 7,8%); абсцесс почек и околопочечной клетчатки (4 случая, 2,8%); другие (4 случая, 2,8%), табл. 2.

Каких-либо различий в структуре причин смерти у мужчин и женщин не установлено.

Случаев смерти от травмы почек, а также осложнений таких травм (в виде смертельной почечной патологии) в исследуемом массиве данных за 2020–2021 гг. не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля хронической болезни почек, устанавливаемая в ходе судебно-медицинского исследования трупов в качестве основного диагноза за период 2020–2021 гг., составляет 0,7% от общего числа умерших за этот период. Наиболее частой (67%) причиной, приводящей к смерти, явились злокачественные заболевания. Возрастной пик смерти мужчин от этой причины был в интервале 60–80 лет, у женщин он приходился на возраст 70–90 лет. Частота смертельных заболеваний почек незлокачественной природы составила 33%. Возрастной пик смерти мужчин и женщин от этой причины был в интервале 80–90 лет. Доля несовпадений диагноза при поступлении и окончательно судебно-медицинского диагноза составила: при смерти от злокачественных заболеваний почек – 49%; при смерти от других (незлокачественных) заболеваний почек – 100%. Гендерных различий в

выявляемых причинах смерти в группах злокачественных и не злокачественных заболеваний почек не установлено.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Новоселов ВП, Бабенко АИ, Бабенко ЕА, Никифоров ДБ. Объем и структура вскрытий в бюро судебно-медицинской экспертизы умерших в зависимости от возраста и причины смерти. *Вестник судебной медицины* Новосибирск, 2016;2: 26–31
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 мая 2010 г. № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации». Глава IV. М., 2017:7–27
3. Хохлов ВВ. Судебная медицина. Руководство. Смоленск, 2003:155–200

## Сведения об авторах:

Проф. Ягмуров Оразмурад Джумаевич, д-р мед. наук 195067, Россия, Санкт-Петербург, Екатерининский пр., д. 10. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения Бюро судебно-медицинской экспертизы, начальник Бюро. Тел.: (812) 544-17-17; E-mail: sudmed@zdrav.spb.ru. ORCID: 0000-0002-0200-8474

Проф. Исаков Владимир Дмитриевич, д-р мед. наук 195067, Россия, Санкт-Петербург, Екатерининский пр., д. 10. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения Бюро судебно-медицинской экспертизы, заведующий методическим кабинетом. Тел.: (812) 544-17-17; E-mail: profivd@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9127-2631

## About the authors:

Prof. Orazmurad D. Yagmurov MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 195067, Russia, St.-Petersburg, Ekaterininsky Ave., 10, St.-Petersburg State Health Institution Bureau of Forensic Medical Examination, head of the methodical office, Head of the Bureau. Phone: (812) 544-17-17; E-mail: sudmed@zdrav.spb.ru. ORCID: 0000-0001-9127-2631

Prof. Vladimir D. Isakov MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 195067, Russia, St.-Petersburg, Ekaterininsky Ave., 10, St.-Petersburg State Health Institution Bureau of Forensic Medical Examination, head of the methodical office, Head of the Department. Phone: (812) 544-17-17; E-mail: profivd@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9127-2631

**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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 17.08.2022;  
одобрена после рецензирования 15.11.2022;  
принята к публикации 10.04.2023  
The article was submitted 17.08.2022;  
approved after reviewing 15.11.2022;  
accepted for publication 10.04.2023

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

## ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

© Я.Ф. Зверев, Ю.Г. Мотин, О.Н. Мазко, Н.А. Мозгунова, Н.В. Мотина, 2023  
УДК [616.61-02-08.277.3]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-102-108

### ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕФРОПАТИИ У КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ДОКСОРУБИЦИНА

*Яков Федорович Зверев<sup>1</sup>✉, Юрий Григорьевич Мотин<sup>2</sup>, Олеся Николаевна Мазко<sup>3</sup>,  
Наталья Александровна Мозгунова<sup>4</sup>, Наталья Владимировна Мотина<sup>5</sup>*

<sup>1, 3, 4</sup> Кафедра фармакологии им. проф. В.М.Брюханова Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия;

<sup>2</sup> кафедра судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия;

<sup>5</sup> кафедра биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

<sup>1</sup> zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

<sup>2</sup> y.gmotin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4282-6401

<sup>3</sup> olesia.mazko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7299-4516

<sup>4</sup> nataliamn1992@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0472-8747

<sup>5</sup> motinan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1799-3390

#### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Одной из наиболее часто воспроизводимых моделей нефротоксического синдрома (НС) является доксорубициновая (адриамициновая) нефропатия у крыс. Однако механизмы ее развития остаются недостаточно исследованными, и не конца понятно, к какой форме НС следует относить индуцируемую доксорубицином нефротоксичность. **ЦЕЛЬ:** воспроизведение доксорубициновой нефропатии у крыс в попытке морфологического идентифицирования возникшей патологии и определения роли процесса свободно-радикального окисления (СРО) в развитии данной модели нефротоксичности. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Нефропатию воспроизводили однократным внутривенным введением доксорубицина самцам крыс линии Вистар. В моче определяли содержание креатинина, суточную протеинурию, выделение альбумина. Гистологическое исследование почек производили с использованием электронного микроскопа Libra 120 (CarlZeiss, Германия). В крови и почке оценивали общую прооксидантную активность, общую антиоксидантную активность, концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов, активность антиоксидантных ферментов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На фоне постепенного снижения скорости клубочковой фильтрации регистрировалось значительное последовательное увеличение экскреции белка, во многом обеспечиваемое ростом экскреции альбумина. Электронно-микроскопическое исследование выявило уменьшение количества малых (ножковых) отростков подоцитов, их слияние, склеротическое поражение элементов капиллярного клубочка, истончение ГБМ, склероз интерстиция. Наблюдалась резкая активация ОПА крови и рост содержания ТБРП. При этом активировались такие быстрореагирующие антиоксидантные ферменты, как КАТ и СОД. Показатель ОАА крови снижался параллельно уменьшению активности ГПО. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Внутривенное введение доксорубицина крысам индуцировало развитие токсического поражения почек с признаками НС. Характерным показателем явилось развитие ПУ на фоне снижения СКФ с 5-го дня и многократно увеличившейся к концу периода наблюдения. Наибольший вклад в развитие ПУ внесло повышение экскреции альбумина. Морфологическое исследование почек с помощью электронной микроскопии позволило с большой долей вероятности сделать вывод о сходстве развившейся патологии и ФСГС. Одновременно была зафиксирована активация СРО, развившаяся в значительном прооксидантном действии и существенном снижении антиоксидантной активности крови. **Ключевые слова:** доксорубициновая нефропатия, протеинурия, свободно-радикальное окисление, фокально-сегментарный гломерулосклероз

**Для цитирования:** Зверев Я.Ф., Мотин Ю.Г., Мазко О.Н., Мозгунова Н.А., Мотина Н.В. Особенности развития экспериментальной нефропатии у крыс при применении доксорубицина. *Нефрология* 2023;27(2):102-108. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-102-108

### FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL NEPHROPATHY IN RATS DURING THE USE OF DOXORUBICIN

*Yakov F. Zverev<sup>1</sup>✉, Yury G. Motin<sup>2</sup>, Olesya N. Mazko<sup>3</sup>, Natalya A. Mozgunova<sup>4</sup>,  
Natalya V. Motina<sup>5</sup>*

<sup>1, 3, 4</sup> Department of Pharmacology. prof. V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

<sup>2</sup> Department of Forensic Medicine named after Professor V.N. Kryukov and pathological anatomy with a course of additional professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

<sup>5</sup> Department of Biology, Histology, Embryology and Cytology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

<sup>1</sup>zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

<sup>2</sup>y.gmotin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4282-6401

<sup>3</sup>olesia.mazko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7299-4516

<sup>4</sup>nataliamn1992@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0472-8747

<sup>5</sup>motinan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1799-3390

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** One of the most frequently reproduced models of NS is doxorubicin (adriamycin) nephropathy in rats. However, the mechanisms of its development remain insufficiently studied, and it is not entirely clear to which form of NS the nephrotoxicity induced by doxorubicin should be attributed. **THE AIM.** Reproduction of doxorubicin nephropathy in rats in an attempt to morphologically identify the resulting pathology and determine the role of free radical oxidation (FRO) in the development of this model of nephrotoxicity. **MATERIALS AND METHODS.** Nephropathy was reproduced by a single intravenous administration of doxorubicin to male Wistar rats. In the urine, the content of creatinine, daily proteinuria, and albumin release were determined. Histological examination of the kidneys was performed using a Libra 120 electron microscope (Carl Zeiss, Germany). The total prooxidant activity, total antioxidant activity, the concentration of thiobarbiturate-reactive products, and the activity of antioxidant enzymes were assessed in the blood and kidney. **RESULTS.** Against the background of a gradual decrease in the glomerular filtration rate, a significant consistent increase in protein excretion was recorded, largely due to an increase in albumin excretion. Electron microscopic examination revealed a decrease in the number of small (foot) processes of podocytes, their fusion, sclerotic lesions of the elements of the capillary glomerulus, thinning of the GBM, sclerosis of the interstitium. There was a sharp activation of blood OPA and an increase in the content of TBRP. At the same time, such fast-responding antioxidant enzymes as CAT and SOD were activated. The blood TAA decreased in parallel with the decrease in GPO activity. **CONCLUSION.** Intravenous administration of doxorubicin to rats induced the development of toxic kidney damage with signs of NS. A characteristic indicator was the development of PU against the background of a decrease in GFR from day 5 and increased many times by the end of the observation period. The greatest contribution to the development of PU was made by an increase in albumin excretion. Morphological examination of the kidneys using electron microscopy made it possible to conclude with a high degree of probability that the developed pathology and FSGS are similar. At the same time, FRO activation was recorded, which was expressed in a significant pro-oxidant effect and a significant decrease in the antioxidant activity of the blood.

**Keywords:** Doxorubicin nephropathy, proteinuria, free radical oxidation, focal segmental glomerulosclerosis

**For citation:** Zverev Ya.F., Motin Yu.G., Mazko O.N., Mozgunova N.A., Motina N.V. Features of the development of experimental nephropathy in rats during the use of doxorubicin. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):102-108. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-102-108

## ВВЕДЕНИЕ

Нефротоксический эффект противоопухолевого доксорубина (адриамицина) позволил использовать его для моделирования нефротического синдрома (НС) у грызунов [1]. С начала применения этого антрациклинового антибиотика для воспроизведения НС у крыс [2, 3] предприняты усилия для выяснения его патогенеза и адекватности заболеваний человека [4–7]. И хотя нефротоксический эффект доксорубина изучен не до конца, для его объяснения выдвинуты ряд гипотез. Возможно, цитотоксичность является следствием ингибирования репликации ДНК, мембранотоксического эффекта, активации апоптоза. Показано, что препарат стимулирует процессы свободно-радикального окисления с последующим повреждением ДНК [8–10]. При этом в почке развивается процесс, по функциональным и морфологическим признакам идентичный картине первичного НС.

НС представляет собой симптомокомплекс, характеризующийся протеинурией (ПУ), гипоальбуминемией, гиперлипидемией и отеками в результате повышения проницаемости клубочкового фильтрационного барьера (КФБ). Гистологический подход относит к формам первичного НС мембранозную нефропатию (МН), болезнь

минимальных изменений (БМИ) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).

Целью настоящей работы явилось воспроизведение доксорубициновой нефропатии у крыс в попытке морфологического идентифицирования возникшей патологии и определения роли процесса свободно-радикального окисления (СРО) в развитии данной модели нефротоксичности.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на 28 крысах-самцах линии Вистар массой около 400 г. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, при свободном доступе к воде и пище. Условия содержания соответствовали требованиям Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (г. Страсбург, 1986)» и Федерального закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г.

В моче животных, собранной за сутки, с помощью биохимического анализатора DIRUI CS-T240 определяли концентрацию белка, креатинина, альбумина, основных электролитов и ферментов. После определения исходных показателей в хвостовую вену 15 крыс вводили доксорубин в

дозе 5 мг/кг (ООО «ЛЭНС-Фарм»), после чего на протяжении 25 дней периодически производили анализ мочи.

На 26-й день эксперимента после декапитации брали одну из почек для гистологического исследования. Отбирали фрагменты коркового вещества почки, содержащие хорошо различимые клубочки, готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм для изучения под световым микроскопом и выбирали участки ткани для исследования в электронном микроскопе. На ультратоме Leica EM UC 7 получали ультратонкие срезы толщиной 55 нм и изучали в электронном микроскопе Libra 120 («CarlZeiss», Германия) при ускоряющем напряжении 120 кВ с последующим фотографированием при увеличении от 1985 до 20 000.

Кроме того, в крови и почке крыс (13 здоровых крыс служили контролем) биохимическими методами оценивали показатели СРО: общую проокислительную активность (ОПА), общую антиокислительную активность (ОАА), концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП), активность антиокислительных ферментов каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО).

Для статистической обработки использовались компьютерные программы Microsoft Office Excel 2003 («Microsoft Corporation», США) и Sigma-Stat 3.5 («Systat Software Inc.», США). Для сравнения данных использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены изменения состава мочи по ходу развития доксорубициновой нефропатии у крыс. Из таблицы видно, что введение антибиотика сопровождалось кратковременным

падением на 44 % суточного мочеотделения через сутки после инъекции. Этот эффект, по-видимому, был обусловлен уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая, судя по экскреции креатинина, снизилась в этот период на 25 %. Параллельно фиксировалось уменьшение экскреции белка на 29 %. Затем СКФ постепенно восстанавливалась, что сопровождалось отчетливым повышением ПУ, начиная с 5–8-го дня после введения доксорубицина, с превышением исходного уровня экскреции белка в 8,5 раза. Нарастая, ПУ достигала максимума и сохранялась на стабильно-высоком уровне до конца периода наблюдения, превосходя его уже в 35 раз. При этом в наибольшей степени происходило увеличение альбумина. Нарастание ПУ регистрировалось на фоне начавшегося с 15-го дня существенного падения СКФ. Особенно ярко это проявилось в динамике рассчитанного нами коэффициента экскреции белка/экскреция креатинина, величина которого последовательно увеличивалась к концу периода наблюдения, превосходя исходный уровень в 38 раз. Начиная с 15-го дня, зафиксирован постепенный рост суточного мочеотделения, который после снижения в первые сутки в результате падения СКФ увеличивался, превосходя к 25-му дню исходный уровень на 60 %. Не исключено, что этот эффект обусловлен вовлечением в патологический процесс к окончанию эксперимента почечных канальцев, что привело на фоне снижения СКФ к некоторому снижению реабсорбции.

Существенных изменений экскреции электролитов и ферментов с мочой на протяжении эксперимента не наблюдалось.

На рисунке 1 показана ультраструктура КФБ здоровой крысы. Из рисунка следует, что структура КФБ не имеет особенностей. Капиллярная петля не склерозирована, размеры фенестр эндотели-

Таблица 1 / Table 1

### Экскреторная функция почек у крыс в процессе развития доксорубициновой нефропатии Excretory function of the kidneys in rats during the development of doxorubicin nephropathy

| Показатели                    | Исходные данные | Дни эксперимента |                 |                 |                 |                 |                 |
|-------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                               |                 | 1-й              | 5–8-й           | 10–12-й         | 15-й            | 20-й            | 25-й            |
| Диурез, мл/сут                | 4,1 ± 0,45      | 2,3 ± 0,24*      | 2,9 ± 0,49      | 4,0 ± 0,54      | 5,0 ± 0,41*     | 6,7 ± 0,77*     | 6,6 ± 0,85*     |
| Экскреция креатинина, мкм/сут | 104 ± 4,1       | 78 ± 5,9*        | 85 ± 8,4        | 97 ± 7,6        | 99 ± 6,1        | 82 ± 4,8*       | 77 ± 4,6*       |
| Экскреция белка, мг/сут       | 1,4 ± 0,06      | 1,0 ± 0,08*      | 12,1 ± 2,87*    | 29,3 ± 5,60*    | 50,2 ± 4,88*    | 50,6 ± 5,43*    | 47,9 ± 3,80*    |
| Экскреция альбумина, мг/сут   | 0,3 ± 0,02      | 0,4 ± 0,04*      | 8,6 ± 2,01*     | 23,4 ± 3,88*    | 37,4 ± 4,72*    | 38,5 ± 4,76*    | 37,1 ± 3,76*    |
| Экскреция <u>белка</u>        | 0,016 ± 0,0009  | 0,015 ± 0,0015*  | 0,203 ± 0,0449* | 0,351 ± 0,0518* | 0,449 ± 0,0435* | 0,551 ± 0,0450* | 0,607 ± 0,0481* |
| Экскреция креатинина          |                 |                  |                 |                 |                 |                 |                 |

\* Достоверные изменения по отношению к исходному уровню ( $p < 0,05$ ).

Note: Asterisks indicate significant changes in relation to the initial level ( $p < 0.05$ ).

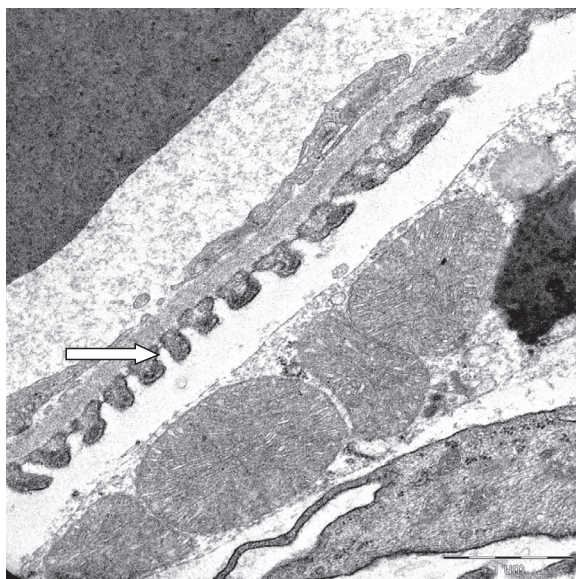


Рисунок 1. Ультраструктура КФБ почки у крысы контрольной группы. Капиллярная петля выстлана фенестрированным эндотелием. Структура ГБМ сохранена. Отростки подоцитов (стрелка) располагаются дискретно под одинаковым углом к продольной оси ГБМ, фильтрационные щели хорошо выражены. Тело подоцита содержит многочисленные органеллы. Электронограмма, контрастирование уранил-ацетатом и свинца цитратом; Zeiss, Libra 120. Ув. 6300 (масштабный отрезок 1 мкм)

Figure 1. Ultrastructure of a rat kidney GFB from the control group. The capillary loop is lined with fenestrated endothelium. The structure of the GBM is preserved. The processes of podocytes are located discretely at the same angle to the longitudinal axis of the GBM, the filtration gaps are well defined. The podocyte body contains numerous organelles. TEM, contrasting with uranyl acetate and lead citrate; Zeiss, Libra 120. x6300 (scale bar 1  $\mu$ m).

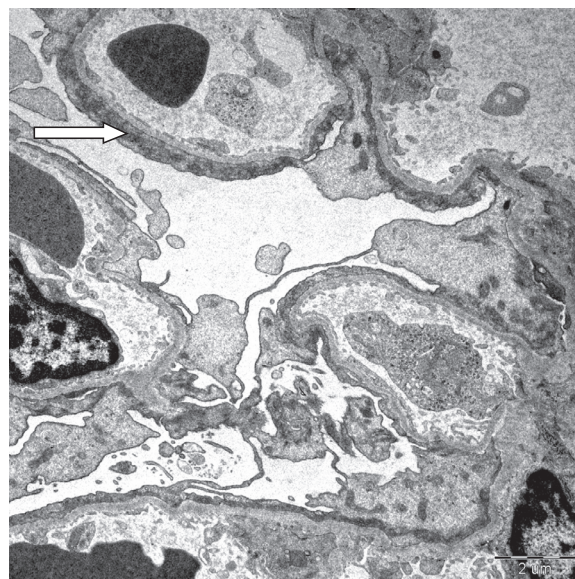


Рисунок 2. Ультраструктура почки у крысы с доксорубициновой нефропатией. Нарушение ультраструктуры КФБ: диффузное распластывание и слияние ножковых отростков подоцитов (стрелка) с агрегацией элементов цитоскелета. Фильтрационные щели отсутствуют. Набухание цитоплазмы подоцитов. В просвете капиллярных петель одиночные форменные элементы. Электронограмма, контрастирование уранил-ацетатом и свинца цитратом; Zeiss, Libra 120. Ув. 1985 (масштабный отрезок 2 мкм).

Figure 2. Ultrastructure of a rat kidney with doxorubicin nephropathy. Violation of the GFB ultrastructure: diffuse spreading and fusion of podocyte foot processes with aggregation of cytoskeletal elements. There are no filtration gaps. Swelling of the podocyte cytoplasm. In the lumen of the capillary loops there are single uniform elements. TEM, contrasting with uranyl acetate and lead citrate; Zeiss, Libra 120. x1985 (scale bar 2  $\mu$ m).

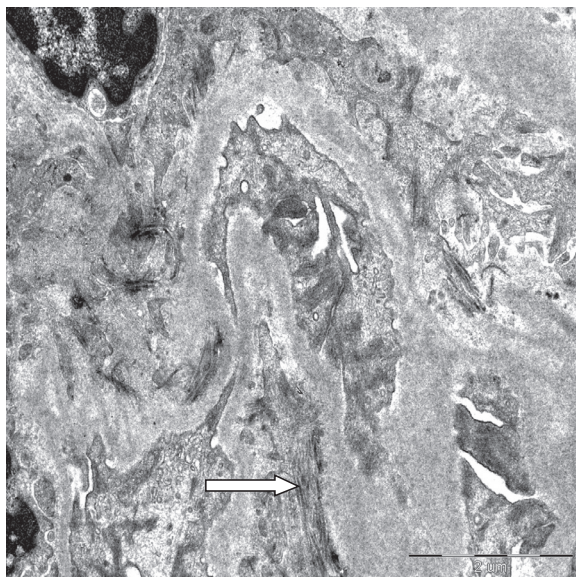


Рисунок 3. Признаки склероза мезангия в почках крыс с доксорубициновой нефропатией. Склерозирование капиллярных петель. Пучки коллагеновых фибрилл (стрелка) в мезангии и по ходу ГБМ. Электронограмма, контрастирование уранил-ацетатом и свинца цитратом; Zeiss, Libra 120. Ув. 4000 (масштабный отрезок 2 мкм).  
Figure 3. Signs of mesangial fibrosis in the kidneys of rats treated with doxorubicin nephropathy. Sclerosis of capillary loops. Bundles of collagen fibrils in the mesangium and along the GBM. TEM, contrasting with uranyl acetate and lead citrate; Zeiss, Libra 120. x 4000 (scale bar 2  $\mu$ m).

альных клеток – в пределах возрастной нормы, ГБМ ровная. Морфометрия позволила рассчитать среднюю толщину ГБМ, которая составила 235 нм (221; 246), морфологическая структура сохранена. Подоциты характеризовались электронно-контрастной цитоплазмой, признаков повреждения клеток не определялось.

На рисунке 2 представлены изменения КФБ на 25-й день после инъекции доксорубидина. Морфометрия показала резкое уменьшение количества малых отростков подоцитов: в пересчете на 10 мкм длины ГБМ их число снизилось с 28,2 (21,3; 34,5) до 6,0 (4,1; 8,8). Зафиксировано истончение средней толщины ГБМ на 23,5%, которая составила 179 нм (164; 198). Прослеживаются субтотальные участки распластывания и слияния ножковых отростков. Это обусловило значительное увеличение их ширины с 431 (376; 486) до 1749 нм (1289; 2070). Наблюдались villous transformation podocytes, уменьшение количества органелл в цитоплазме, набухание митохондрий с просветлением матрикса, нарушением ориентации крист.

На рисунке 3 видны признаки сегментарного

Таблица 2 / Table 2

**Показатели свободно-радикального окисления в крови и почках в процессе развития доксорубициновой нефропатии**  
**Indicators of free-radical oxidation in the blood and kidneys during the development of doxorubicin nephropathy**

| Группа           | ТБРП, мкм/г | ОПА, %     | ОАА, %     | КАТ, %     | СОД, %     | ГПО, %     |
|------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>К Р О В Ь</b> |             |            |            |            |            |            |
| Контроль (n=11)  | 2,6±0,26    | 51,6±3,69  | 67,9±0,90  | 15,6±0,69  | 24,8±2,53  | 57,8±2,04  |
| Опыт (n=14)      | 4,1±0,54*   | 97,7±0,49* | 38,3±6,87* | 32,6±1,12* | 34,2±3,03* | 17,7±1,42* |
| <b>П О Ч К А</b> |             |            |            |            |            |            |
| Контроль (n=10)  | 7,3±0,40    | 54,3±2,36  | 20,9±2,69  | 13,2±0,66  | 19,6±2,48  | 45,2±1,89  |
| Опыт (n=14)      | 6,4±0,81    | 55,4±3,51  | 10,8±3,35* | 66,6±3,46* | 16,9±2,48  | 36,8±1,61* |

Примечание. ТБРП – тиобарбитуратреактивные продукты; ОПА – общая прооксидантная активность; ОАА – общая антиоксидантная активность; КАТ – каталаза; СОД – супероксиддисмутаза; ГПО – глутатион пероксидаза; n – количество животных. \* Достоверные изменения по отношению к контролю (p<0,05).

Note: ТБРП – thiobarbiturate reactive products of fatty acid oxidation; ОПА – total prooxidant activity; ОАА – total antioxidant activity; КАТ – catalase; СОД – superoxide dismutase; ГПО – glutathione peroxidase; n is the number of animals; asterisks indicate significant changes in relation to control (p<0.05).

склеротического поражения капиллярного клубочка, участки плазматического пропитывания мезангия, расширение мезангиального матрикса с пучками коллагеновых фибрилл, явления мезангиальной пролиферации.

В таблице 2 представлены показатели СРО в крови и почках крыс через 25 дней после введения доксорубицина в сравнении с таковыми у здоровых крыс. Из таблицы видно, что инъекция антибиотика привела к резкой активации ОПА крови к концу эксперимента, показатель которой вырос почти вдвое. На это же указывает и рост на 58% содержания ТБРП (p<0,05). Стимуляция прооксидантной активности крови, по-видимому, обусловила активацию ряда быстрореагирующих антиоксидантных ферментов, таких как КАТ и СОД (увеличение в 2,1 раза и на 38% соответственно). Показатель же ОАА в крови снизился в 1,8 раза параллельно с резким снижением содержания ГПО (в 3,3 раза), что, возможно, связано с подавлением активности глутатиона.

Значительно менее выраженные изменения наблюдались в почечном гомогенате. Однонаправленные с кровью изменения были зафиксированы лишь в показателях антиоксидантной активности, выразившиеся в существенном снижении ОАА и ГПО и резком увеличении активности КАТ. Что касается прооксидантной активности, ее значительного изменения в данный период времени зарегистрировано не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате инъекции доксорубицина у крыс была воссоздана почечная патология с характеристиками, свойственными НС. Нараставшая ПУ указывает на токсическое воздействие этого антибиотика на проницаемость КФБ. Известно, что не-

фротоксический эффект доксорубицина проявляется, начиная с 5-го дня после его внутривенного введения. Это эффект обусловлен повреждением эндотелия клубочковых капилляров, повышением проницаемости ГБМ, морфологии и функционирования подоцитов.

Развитие ПУ при доксорубициновой нефропатии может быть обусловлено целым рядом причин, обеспечивающих повышение проницаемости КФБ. Среди них изменение заряда протеогликанов, ограничивающих проницаемость эндотелиальных клеток, повреждение отрицательно заряженных цепей гепарансульфата ГБМ, слияние ножковых отростков подоцитов, что приводит к нарушению функции щелевидной диафрагмы [11]. Не исключено, что ранняя экскреция с мочой альбумина, наблюдавшаяся нами, обусловлена существенной потерей сиалопротеинов в первые часы после инъекции доксорубицина [5]. В экспериментах на мышах его введение значительно увеличивало почечный клиренс альбумина в сочетании с уменьшением толщины эндотелиального поверхностного слоя, существенной потерей зарядной и размерной селективности КФБ [12].

Нефротоксическое действие доксорубицина у крыс подтверждает и гистологическое исследование. Показано, что при НС, индуцируемом антибиотиком, развивается почечное повреждение, минимальное к 7-му дню, умеренное – к 14-му дню и тяжелое – к 21-му и 28-му дню [7, 13]. При световой микроскопии выявляются слабо выраженное интерстициальное воспаление, неравномерная вакуолизация эпителия канальцев и интерстициальный фиброз. При электронной микроскопии одним из основных признаков является слияние ножковых отростков подоцитов, уменьшение субподоцитарных пространств и ис-

чезновение фильтрационных щелей. А потеря селективности фильтрационного барьера обуславливает внутриклубочковое накопление макромолекул с последующим увеличением содержания мезангиального матрикса и развитием гломерулосклероза [5].

В нашем исследовании благодаря электронной микроскопии удалось выявить склероз капиллярных петель, пучки коллагеновых фибрилл в мезангии, признаки мезангиальной пролиферации, протяженные участки распластывания и слияния ножковых отростков подоцитов с агрегацией в них элементов цитоскелета. Зафиксированные нами изменения позволяют сделать вывод о морфологической картине, соответствующей ФСГС по типу верхушечного повреждения (tip-lesion) со слабой мезангиальной гиперклеточностью без явлений атрофии канальцев коркового вещества почек. Этот вывод совпадает с мнением ряда исследователей относительно доксорубициновой модели нефропатии [4–6,14].

Как уже отмечалось, нефротоксичность доксорубицина у крыс может быть обусловлена активацией СРО и образованием активных форм кислорода (АФК), хотя некоторые исследователи сомневаются в этом [15]. Показано, что АФК вовлечены в процесс повреждения подоцитов и ПУ, а значительная часть механизмов нефротоксичности тесно связаны с окислительным стрессом (ОС). Существует мнение, что, наряду с воспалением и апоптозом, ОС является базисным механизмом индуцированной доксорубицином нефротоксичности [7, 16]. Во время ОС эндотелиальный гликокаликс является основным местом воздействия циркулирующих АФК. Так что потеря эндотелиального гликокаликса ведет к эндотелиальной дисфункции [17]. Источники АФК весьма разнообразны и могут достигать клубочков как с током крови, так и генерироваться внутриклеточно. Выяснилось, что АФК прямо деполимеризуют гликокаликс, а у крыс с доксорубициновой нефропатией применение скавенджера свободных радикалов на 37% снижало альбуминурию [18].

В нашем исследовании были зафиксированы явные признаки активации СРО при применении доксорубицина. Наблюдалось значительное увеличение прооксидантной активности на фоне существенного снижения ОАА. Увеличение содержания ТБРП свидетельствует о повышении в крови содержания АФК. По-видимому, повышение в крови активности таких антиоксидантных ферментов, как КАТ и СОД, следует рассматривать как ответную реакцию на ОС. Снижение же антиоксидантной активности крови, вероятно,

связано со снижением содержания глутатиона, на что указывает резкое уменьшение активности ГПО. Столь существенных изменений в процессах СРО в почечном гомогенате через 25 дней после инъекции доксорубицина выявить не удалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутривенное введение доксорубицина в дозе 5 мг/кг самцам крыс индуцировало развитие токсического поражения почек с признаками, свойственными НС. Наиболее характерным показателем явилось развитие на фоне постепенного снижения СКФ ПУ, начавшейся с 5-го дня после инъекции антибиотика и многократно увеличившейся к концу периода наблюдения. При этом наибольший вклад в развитие ПУ внесло повышение экскреции с мочой альбумина. Морфологическое исследование почек с доксорубициновой нефропатией с помощью электронной микроскопии позволило с большой долей вероятности сделать вывод о сходстве развившейся патологии и ФСГС. Одновременно была зафиксирована активация СРО, выразившаяся в значительном прооксидантном действии и существенном снижении антиоксидантной активности крови.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Саенко ЮВ, Шутов АМ, Мусина РХ. К механизму токсического действия доксорубицина на почки. *Нефрология* 2006;10(4):72–76. doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-4-72-76  
Saenko YuV, Shutov AM, Musina RK. On the mechanism of toxic effect of doxorubicin on the kidneys. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2006;10(4):72–76. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2006-10-4-72-76
2. Bucciarelli E, Binazzi R, Santori P, Vaspasiani G. Nephrotic syndrome in rats due to adriamycin chlorhydrate. *Lav Ist Anat Istol Patol Univ Studi Perugia* 1976;36(2):53–69
3. Bertani T, Poggi A, Pozzani R et al. Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events. *Lab Invest* 1982;46(1):16–23
4. Lee WVS, Harris DCH. Adriamycin nephropathy: A model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology* 2011;16:30–38. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01383.x
5. Pereira WF, Brito-Melo GEA, de Almeida CAS et al. The experimental model of nephrotic syndrome induced by doxorubicin in rodents: an update. *Inflamm Res* 2015;64:287–301. doi: 10.1007/s00011-015-0813-1
6. de Mik SML, Hoogduijn MJ, de Bruin RW, Dor FJMF. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal models. *BMC Nephrology* 2013;14:74. doi: 10.1186/1471-2369-14-74
7. Wang C, Liang J, Yang W et al. Ultra-performance liquid chromatography-Q-exactive orbitrap-mass spectrometry analysis for metabolic communication between heart and kidney in adriamycin-induced nephropathy rats. *Kidney Blood Press Res* 2022;47:31–42. doi: 10.1159/000519015
8. Саенко ЮВ, Напалкова СМ, Шутов АМ, Брынских ГТ. Фармакологическая коррекция оксидативного стресса, индуцированного доксорубицином, в почках крыс. *Нефрология* 2005;9(1):69–74. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-1-69-74  
Saenko YuV, Napalkova SM, Shutov AM, Brynskikh GT. Pharmacological correction of doxorubicin-induced oxidative stress in

kidneys of rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(1):69–74. (In Russ.)] doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-1-69-74

9. Селиванова ОС, Напалкова СМ. Изменение функциональных показателей и выраженности оксидативного стресса в условиях доxorубинового поражения почек у крыс на фоне применения глицина. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2011;3:117–124

Selivanova OS, Napalkova SM. Amelioration of doxorubicin-induced renal functional changes and oxidative stress by glycine in rats. *Ulyanovsk Medical Biological Journal* 2011;3:117–124. (In Russ)]

10. Okasora T, Takikawa T, Utsunomiya Y et al. Suppressive effect of superoxide dismutase on adriamycin nephropathy. *Nephron* 1992;60(2):199–203. doi: 10.1159/000186739

11. Зверев ЯФ, Рыкунова АЯ. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. *Нефрология* 2019;23(4):96–111. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111

Zverev YaF, Rykunova AY. Disorders of glomerular filtration barrier as the cause of proteinuria in the nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(4):96–111. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111

12. Jeansson B, Björck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:114–122. doi: 10.1681/ASN.2007111205

13. Zoja C, Bautista Garcia P, Rota C et al. Mesenchymal stem cell therapy promotes renal repair by limiting glomerular podocyte and progenitor cell dysfunction in adriamycin-induced nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303(9):F1370–F1381. doi: 10.1152/ajprenal.00057.2012

14. Kriz W. The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis – lessons from rat models. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl6):vi39–vi44. doi: 10.1093/ndt/gfg1064

15. Morgan WA, Kaler B, Bach PH. The role of reactive oxygen species in adriamycin and menadione-induced glomerular toxicity. *Toxicol Lett* 1998;94:209–215. doi: 10.1016/s0378-4274(98)00024-1

16. Fukuda F, Kitada M, Horie T, Awazu S. Evaluation of adriamycin-induced lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1992;44(4):755–760. doi: 10.1016/0006-2952(92)90413-d

17. Singh A, Ramnath RD, Foster RR et al. Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. *PLoS One* 2013;8(2):e55852. doi: 10.1371/journal.pone.0055852

18. Raats CJL, Bakker MAH, van den Born J, Berden JHM. Hydroxyl radicals depolymerize glomerular heparan sulfate in vitro and in experimental nephrotic syndrome. *J Biol Chem* 1997;272(42):26734–26741. doi: 10.1074/jbc.272.42.26734

#### Сведения об авторах:

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук  
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии им. проф. В.М. Брюханова. Тел.: (3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

Проф. Мотин Юрий Григорьевич, д-р мед. наук  
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра судебной медицины им. проф. В.Н. Крюкова и патологической анатомии; врач-патологоанатом Краевой клинической больницы. Тел.: (3852)689-689, E-mail: y.gmotin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4282-6401

Доц. Мазко Олеся Николаевна, канд. биол. наук  
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармако-

логии им. проф. В.М. Брюханова. Тел.: (3852)566-891, E-mail: olesia.mazko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7299-4516

Мозгунова Наталья Александровна  
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии им. проф. В.М. Брюханова, аспирант. Тел.: (3852)566-891, E-mail: nataliamn1992@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0472-8747

Доц. Мотина Наталья Владимировна, канд. мед. наук  
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии. Тел.: (3852)566-927, E-mail: motinan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1799-3390

#### About the authors:

Prof. Yakov F. Zverev MD, PhD, DMedSci  
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology prof. V.M. Bryukhanov. Phone: (3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru. ORCID: 0000-0002-8101-103X

Prof. Yury G. Motin, MD, PhD, DMedSci  
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Forensic Medicine prof. V.N. Kryukov and Pathological Anatomy; Altai Regional Clinical Hospital, pathologist. Phone: (3852)689-689, E-mail: y.gmotin@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4282-6401

Assoc. prof. Olesya N. Mazko PhD, Cand. Biol. Sci.  
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology prof. V.M. Bryukhanov. Phone: (3852)566-891, E-mail: olesia.mazko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7299-4516

Graduate student Natalya A. Mozgunova  
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology prof. V.M. Bryukhanov. Phone: (3852)566-891, E-mail: nataliamn1992@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0472-8747

Assoc. prof. Natalya V. Motina MD, PhD  
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Biology, histology, embryology and cytology. Phone: (3852)566-927, E-mail: motinan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1799-3390

**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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 28.04.2022;  
одобрена после рецензирования 10.09.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 28.04.2022;  
approved after reviewing 10.09.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

## PRACTICAL NOTES

© Т.С. Паневин, М.С. Елисеев, А.О. Бобкова, А.Е. Димитрева, М.М. Урумова, 2023  
УДК 616.1/9-08.272.3

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-109-115

### ПРИМЕНЕНИЕ ДАПАГЛИФЛОЗИНА У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

*Тарас Сергеевич Паневин<sup>1</sup>✉, Максим Сергеевич Елисеев<sup>2</sup>,  
Анастасия Олеговна Бобкова<sup>3</sup>, Анастасия Евгеньевна Димитрева<sup>4</sup>,  
Маргарита Мухарбековна Урумова<sup>5</sup>*

<sup>1-5</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

<sup>1</sup> tarasel@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

<sup>2</sup> elicmax@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

<sup>3</sup> nasta07041@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

<sup>4</sup> dimitreva88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

<sup>5</sup> tarasel@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

#### РЕФЕРАТ

Развитие современного мира проявляется, в том числе, увеличением распространённости ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение данных состояний сопряжено с необходимостью назначения многокомпонентной терапии, что осложняет контроль за лекарственными взаимодействиями, приводит к снижению комплаентности и полипрагмазии. Большое количество принимаемых лекарственных средств у конкретного пациента диктует необходимость поиска препаратов, назначение которых способствует контролю сразу нескольких заболеваний, может успешно применяться у пациентов со сниженной функцией почек, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. В представленном описании клинического случая демонстрируется пример использования ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – дапаглифлозина у пациента с сахарным диабетом 2-го типа, хронической болезнью почек, хронической сердечной недостаточностью и подагрой.

**Ключевые слова:** дапаглифлозин, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, мочевиная кислота, подагра

**Для цитирования:** Паневин Т.С., Елисеев М.С., Бобкова А.О., Димитрева А.Е., Урумова М.М. Применение дапаглифлозина у коморбидного пациента: новые возможности. *Нефрология* 2023;27(2):109-115. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-109-115

### THE USE OF DAPAGLIFLOZIN IN A COMORBID PATIENT: NEW PERSPECTIVES

*Taras S. Panevin<sup>1</sup>✉, Maxim S. Elseev<sup>2</sup>, Anastasia O. Bobkova<sup>3</sup>, Anastasia E. Dimitreva<sup>4</sup>,  
Margarita M. Urumova<sup>5</sup>*

<sup>1-5</sup> V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

<sup>1</sup> tarasel@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

<sup>2</sup> elicmax@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

<sup>3</sup> nasta07041@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

<sup>4</sup> dimitreva88@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

<sup>5</sup> tarasel@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>

#### ABSTRACT

The development of the modern world is manifested, inter alia, by an increase in the prevalence of obesity and cardiovascular diseases. Treatment of these conditions is associated with the need to prescribe multicomponent therapy, which complicates the control of drug interactions, leads to a decrease in compliance and polypharmacy. A large number of drugs taken in a particular patient dictates the need to search for drugs, the appointment of which contributes to the control of several diseases at once, can be successfully used in patients with reduced renal function, in the presence of cardiovascular diseases. The presented description of a clinical case demonstrates an example of the use of a type 2 sodium glucose cotransporter inhibitor – dapagliflozin in a patient with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic heart failure and gout.

**Keywords:** dapagliflozin, type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, chronic kidney disease, uric acid, gout

**For citation:** Panevin T.S., Elseev M.S., Bobkova A.O., Dimitreva A.E., Urumova M.M. The use of dapagliflozin in a comorbid patient: new perspectives *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):109-115. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-109-115

## ВВЕДЕНИЕ

Современные тенденции, относящиеся к здоровью населения, характеризуются ростом распространённости метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, что связано, в первую очередь, с изменением образа жизни. Увеличение как распространённости отдельных заболеваний, так и числа заболеваний у конкретного человека, приводит к необходимости принимать несколько лекарственных препаратов для лечения каждого из них, что сопровождается необходимостью тщательной оценки их возможного взаимодействия, а также к снижению приверженности лечению. В связи с этим становится актуальным вопрос о применении препаратов, механизм действия которых положительно влиял бы сразу на патогенез сразу нескольких заболеваний.

Ингибиторы SGLT2/НГЛТ-2 (sodium-glucose transport protein 2, натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) или глифлозины представляют собой новую группу препаратов, которые первоначально были зарегистрированы для лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2). Глифлозины применяются в клинической практике для лечения СД2 с 2014 года, когда был впервые зарегистрирован дапаглифлозин. В последующем получены данные о наличии положительных эффектов у иНГЛТ-2 в отношении сердечно-сосудистой системы и почек. В настоящее время некоторые препараты из данной группы применяются для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса. Осенью 2021 года впервые зарегистрировано новое показание для дапаглифлозина: теперь его применение возможно у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) вне зависимости от наличия СД2 [1]. Кроме того, применение иНГЛТ-2 благоприятно влияет на уратный обмен [2], на 15 % снижая риск развития подагры [3], что крайне важно, учитывая, что гиперурикемия и подагра часто сочетаются как с нарушениями углеводного обмена, метаболическим синдромом [4], так и с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5].

Активное применение иНГЛТ-2 в клинической практике, а также дополнительные плеiotропные эффекты, и в то же время неуклонный рост количества людей, имеющих метаболический синдром, коморбидность и, соответственно, полипрагмазию, открывает вопрос об актуализации применения данной группы препаратов у таких пациентов. В рассматриваемом клиническом примере представлен пациент, имеющий одновременно все три зарегистрированных показания для назначения дапаглифлозина: СД2, ХСН, ХБП.

## Описание случая

Пациент Г. (мужчина, 46 лет) с возраста 25 лет страдает подагрой в виде эпизодов острого моно- и олигоартрита, а с 45 лет – хронический артрит крупных и мелких суставов верхних и нижних конечностей, отложение кристаллов моноурата натрия в виде тофусов. При этом уратснижающая терапия аллопуринолом была инициирована только в 2020 г. с максимально дозой до 400 мг/сут, однако, на фоне данной терапии уровень мочевой кислоты не достигал целевых значений.

В январе 2021 г. в рамках стационарного обследования впервые были выявлены признаки хронической сердечной недостаточности 2Б стадии (по Василенко–Стражеско) в рамках дилатационной кардиомиопатии (двусторонний малый гидроторакс, асцит, кардиальный фиброз печени, легочная гипертензия), персистирующая форма фибрилляции предсердий. По результатам проведенной эхокардиографии были обнаружены дилатация левых и правых отделов сердца, снижение сократительной функции миокарда левого желудочка (ФВ 47 % (N = 52–72 %), следует отметить, что ФВ до инициации терапии ХСН составляла около 30 %) расширение ствола легочной артерии, гипертрофия миокарда обоих желудочков, незначительное количество жидкости в полости перикарда.

Также были выявлены СД 2 (с максимальным уровнем гликированного гемоглобина до 7,0 %), ХБП 3А стадии (СКФ 46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по СКД-EPI), вероятнее всего, вследствие нефропатии смешанного генеза (уратной, на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, диабетической). Кроме того, отмечен длительный анамнез употребления алкоголя.

На момент госпитализации в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (ноябрь 2021 г.) обращают на себя внимание ожирение 2 степени (ИМТ 35,9 кг/м<sup>2</sup>), отсутствие видимых отеков, боль и припухание коленных, голеностопных суставов, боль в плечевых суставах, мелких суставах кистей и стоп, одышка при физической нагрузке, общая слабость. Пациент принимал аллопуринол 400 мг/сут, метформин 1000 мг/сут, бисопролол 7,5 мг/сут, верошпирон 25 мг/сут, дигоксин 0,125 мкг/сут, сакубитрил + валсартан 100 мг/сут, торасемид 10 мг/сут. По данным лабораторных методов исследования, СОЭ 22 мм/ч, глюкоза 4,67 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,9 %, мочевая кислота 311,2 мкмоль/л, СКФ по СКД-EPI 46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. По данным УЗИ почек, выявлены расширение чашечно-лоханочной системы правой почки, небольшое количество микролитов визуализируются в обеих почках.

В связи с наличием СД2, хронической сердечной недостаточности, а также хронической болезни почек на фоне подагры рекомендовано инициировать терапию дапаглифлозином 10 мг/сут. Применение дапаглифлозина у данного пациента способно принести пользу не столько в рамках сахароснижающего эффекта, но так же и с учётом кардиопротективного и нефропротективного, а также уратснижающего эффектов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая является наличие нескольких тяжёлых метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний: подагры, СД2, гипертонической болезни, ИБС, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ 47%), ожирения, нефропатии смешанного генеза, ХБП 3а, что требует тщательного и деликатного подхода к терапии.

Известно, что пациенты с подагрой часто страдают другими проявлениями метаболического синдрома: его частота у пациентов с подагрой, по данным J. Vázquez-Mellado и соавт., достигает 82% [6]. Так, подагре нередко сопутствуют гипертриглицеридемия, нарушения углеводного обмена, ожирение и артериальная гипертензия [7]. Кроме того, отмечено, что повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития ССЗ на 20% [8].

Поражение почек является также характерным проявлением отложений кристаллов моноурата натрия, однако, в условиях коморбидности трудно дифференцировать истинный генез снижения СКФ. Целевые показатели гликемии на фоне монотерапии метформином позволяют косвенно предполагать об отсутствии диабетического поражения почек.

Выбор в качестве одного из важнейших компонентов терапии именно иНГЛТ-2 был обусловлен сразу несколькими причинами. Дополнительные положительные эффекты при применении иНГЛТ-2 включают умеренное снижение массы тела, в среднем на 1,7–2,9 кг [9], что может быть обусловлено увеличением экскреции глюкозы [10], хотя фактическая потеря веса значительно ниже математически прогнозируемой [11]. Кроме того, терапия иНГЛТ-2 приводит к снижению АД, вероятно, в первую очередь за счёт увеличения натрийуреза. В систематическом обзоре, изучавшем влияние дапаглифлозина, канаглифлозина и эмпаглифлозина на АД [12], показано значимое снижение как систолического (–4,0 мм рт. ст., 95% ДИ от –4,4 до –3,5), так и диастолического АД (–1,6 мм рт. ст., 95% ДИ от –1,9 до –1,3) по сравнению с исходным уровнем. При этом применение иНГЛТ-2 не приводит к компенсаторному повышению ЧСС [13].

Отмечено, что иНГЛТ-2 могут изменять гомеостаз кальция и фосфата с развитием вторичного гиперпаратиреоза, вызванного повышенной реабсорбцией фосфата, тем самым потенциально влияя на костную массу и риск переломов [14], в

то время как риск остеопоротических переломов у пациентов с подагрой может быть повышен [15]. Однако результаты РКИ с дапаглифлозином не показали значимого влияния на маркеры остеогенеза и остеорезорбции, а также показатели минеральной плотности у пациентов старше 50 лет [16] в среднем через 102 нед терапии [17].

## Механизм сахароснижающего эффекта

В норме практически вся глюкоза реабсорбируется из почечных канальцев посредством различных механизмов активного и пассивного транспорта и, следовательно, полностью отсутствует в моче. Пассивная реабсорбция осуществляется по концентрационному градиенту через клеточную мембрану, активная – натрий-глюкозными котранспортерами (НГЛТ, SGLT). Ингибиторы НГЛТ-2 снижают всасывание глюкозы в почечных канальцах, усиливая гликозурию и приводя к улучшению гликемического контроля. Среднее увеличение потери глюкозы с мочой составляет 40–80 г/сут (30–50%) [2]. Многочисленные РКИ оценивали иНГЛТ-2 в качестве монотерапии у пациентов, получавших диету, а также в составе комбинированной сахароснижающей терапии, особенно метформина и инсулина [18, 19]. В настоящее время иНГЛТ-2 рекомендуются в качестве комбинированной терапии СД2, особенно при высоком сердечно-сосудистом риске, который присутствует у рассматриваемого пациента, либо в сочетании с диабетической нефропатией, либо как препарат первой линии при наличии противопоказаний к приёму метформина [20]. Показано среднее снижение гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с исходным уровнем как в виде монотерапии (среднее снижение на 0,79%), так и в комбинации с другими препаратами (среднее снижение на 0,61%) [18]. В данном случае показатели углеводного обмена были приближены к индивидуальным целевым значениям на фоне терапии метформином, однако, сопутствующее поражение почек и ХСН предопределили добавление дапаглифлозина, который может улучшить и уровень гликированного гемоглобина. При прогрессировании СД2 дальнейшее увеличение дозы метформина не было бы целесообразным в связи с повышением риска развития лактацидоза на фоне сниженной функции почек, ХСН и злоупотребления алкоголем.

## Механизм кардиопротективного эффекта

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) развивается в результате нарушения структуры и/или функции сердца, приводящего к сни-

жению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке. Около половины пациентов с ХСН имеют сниженную фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40%, которая характеризуется более плохим прогнозом течения. Распространённость ХСН достигает 10%, до 4,1% приходится на III–IV функциональные классы (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (New York Heart Association, NYHA) [21]. В крупных исследованиях показано, что СД является независимым фактором риска развития ХСН. В основе развития ХСН при СД лежит диабетическая кардиомиопатия. Распространённость ХСН среди больных с СД составляет в среднем 12% и увеличивается в более старшем возрасте, а также по мере декомпенсации СД [22].

Одной из возможных причин развития ХСН, а также фактором, связанным с неблагоприятным прогнозом при ХСН у нашего пациента, может быть и свойственная подагре гиперурикемия [23].

Отмечено положительное влияние иНГЛТ-2 на течение и прогноз у пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ при наличии или отсутствии СД2 [24]. Так, в исследовании DAPA-HF [25] на фоне терапии дапаглифлозином показано улучшение прогноза у пациентов с ХСН III–IV ФК и ФВЛЖ ≤40%. Отмечено также значимо более редкое достижение первичных конечных точек, таких как ухудшение ХСН, определяемое как госпитализация или внеплановое амбулаторное внутривенное введение лекарственных препаратов для лечения ХСН, или сердечно-сосудистая смерть по сравнению с плацебо [16,3% vs 21,2%, относительный риск (ОР) 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85;  $p < 0,001$ ]. Кроме того, на фоне терапии дапаглифлозином также отмечен меньший риск ухудшения ХСН (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,83), смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98), общей смертности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,97). Важно отметить, что наличие эффекта не было связано с применением других препаратов для лечения ХСН – ингибиторов рецепторов ангиотензина-II и неприлизина (АРНИ) [26].

Положительные результаты указанных исследований позволили предположить о наличии кардиопротективных эффектов, не связанных со снижением гликемии, и рассматривать иНГЛТ-2 для лечения ХСН в отсутствии нарушений углеводного обмена. Среди эффектов иНГЛТ-2, которые могут оказывать положительное влияние на улучшение прогноза, помимо глюкозурического эффекта, могут быть увеличение натрийуреза, уменьшение массы висцерального жира, нако-

пления свободных жирных кислот в миокарде, ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов, уменьшение оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, увеличение синтеза  $\beta$ -гидроксibuтирата, являющегося важным энергетическим субстратом для кардиомиоцитов, а также снижение уровня мочевой кислоты [21]. Использование иНГЛТ-2 приводит к повышению сократимости, регрессу гипертрофии и улучшению диастолической функции миокарда, снижению жесткости сосудистой стенки [27, 28].

В рассматриваемом случае пациент уже получал комбинацию валсартан + сакубитрил в рамках терапии ХСН, однако, его применение не рассматривается как противопоказание к назначению дапаглифлозина.

### Механизм нефропротективного эффекта

В представленном клиническом случае наиболее вероятно имеет место нефропатия смешанного генеза за счёт нарушений пуринового обмена, сердечно-сосудистой патологии и СД2. Но если применение таких сахароснижающих препаратов, как метформин при ХБП лимитировано, то иНГЛТ-2 в большинстве случаев не требуют титрации дозы, а в некоторых случаях могут быть применены и при выраженном снижении СКФ. Так, положительное влияние на почечную функцию было продемонстрировано у пациентов с диабетической нефропатией по результатам исследования DECLARE [29], а также у пациентов с недиабетическим поражением почек по результатам исследования DAPA-CKD (в исследование включались пациенты, страдающие не только диабетической нефропатией с рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [30]. Пр продемонстрировано, что первичная композитная конечная точка (время до снижения рСКФ ≥50% по сравнению с исходным уровнем, время до терминальной стадии болезни почек, определенное как рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти) встречалась в 9,2% случаев у больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5% лиц, получавших плацебо. Также на терапии дапаглифлозином реже отмечалась встречаемость сочетания снижения рСКФ ≥50%, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти. Реже в группе дапаглифлозина наблюдались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины. В структуре включенных в исследование пациентов без диабетической нефропатии (n=1398) преоб-

ладали пациенты с хроническим гломерулонефритом (42,8%) и ишемической/гипертонической нефропатией (34,8%).

Основным механизмом, реализующим нефропротективный эффект иНГЛТ-2, может быть усиление натрийуреза и, таким образом, снижение интрагломерулярного давления и гиперфльтрации. К другим возможным механизмам относят уменьшение альбуминурии, воспаления и окислительного стресса, а также увеличение утилизации кетонов и улучшение эндотелиальной функции [31].

### Механизм уратснижающего эффекта

Ещё одной из причин, послужившей основанием для выбора в качестве препарата сахароснижающей терапии дапаглифлозина, был уровень МК, далёкий от целевых значений (у данного пациента целевой уровень – менее 300 мкмоль/л) [32]. Помимо дальнейшего титрования дозы аллопуринола, мы посчитали разумным использовать доказанный уратснижающий эффект. Ингибирование НГЛТ-2 приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, что способствует усилению выведения МК через апикальную мембрану тубулярных клеток, что и приводит к снижению её сывороточного уровня [33]. Предположительно, механизм, с помощью которого ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают сывороточную МК, обусловлен работой почечного транспортера SLC2A9 (GLUT9), который экспрессируется в клетках проксимальных канальцев и собирательных трубочек и способствует реабсорбции глюкозы из просвета канальца через апикальную мембрану в обмен на МК [34]. Избыточное содержание глюкозы в первичной моче в сочетании с ингибированием НГЛТ-2 приводит к избыточной активности GLUT9 для снижения глюкозурии, таким образом одновременно усиливая выведение МК в обмен на глюкозу [35].

Первым препаратом, на фоне применения которого отмечено снижение уровня МК, был дапаглифлозин [36]. Дальнейшие исследования показали, что способность снижать уровень МК является общим эффектом для данной группы препаратов [37, 38].

Результаты отдельных работ подтверждены данными двух метаанализов. В первом из них [39], включавшем 62 РКИ и охватывающем 34 941 пациента, получавших монотерапию иНГЛТ-2 или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами в сравнении с плацебо или активной группой контроля, продолжительностью наблюдения, по крайней мере, 4 нед, было показано общее снижение уровня МК на 37,73 мкмоль/л, 95% ДИ

[–40,51, –34,95]. Анализ подгрупповых характеристик выявил, что выраженность снижения МК уменьшалась при увеличении длительности заболевания, более высоком уровне HbA1c и снижении рСКФ. По результатам мета-регрессионного анализа случайных эффектов, за исключением дапаглифлозина, который показал увеличение эффекта снижения МК при увеличении дозы ( $p=0,014$ ), не было обнаружено существенной связи между эффектом снижения МК специфического ингибитора НГЛТ-2 в зависимости от дозировки ( $p>0,05$ ) или продолжительности лечения ( $p>0,05$ ).

В другой метаанализ Y. Xie и соавт. [40] было включено 31 исследование пациентов с СД2, получавших иНГЛТ-2 в виде монотерапии или в составе комбинированной сахароснижающей терапии в сравнении плацебо-контролем или контрольными группами пациентов, получавших другие сахароснижающие препараты с продолжительностью наблюдения не менее 12 нед, также было показано достоверное снижение уровня МК сыворотки крови для всех препаратов этого класса (–38,05 мкмоль/л, 95% ДИ [–44,47, –31,62]). Таким образом, оба метаанализа продемонстрировали, что приём любого препарата группы иНГЛТ-2 вне зависимости от изменения дозировки приводил к достоверному снижению уровня МК, указывая на наличие класс-специфического уратснижающего эффекта.

Безусловно, иНГЛТ-2 не могут рассматриваться как полноценный уратснижающий препарат. В настоящее время нарушения пуринового обмена не являются зарегистрированным показанием для дапаглифлозина. Положительный эффект в отношении снижения мочевой кислоты хоть и носит не выраженный характер, но может быть фактором выбора сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и сопутствующей подагрой [2].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае демонстрируется сочетание часто встречающихся заболеваний, взаимоотношающихся друг друга, течение которых можно значительно улучшить назначением препарата, действующего сразу в нескольких направлениях. Ингибиторы НГЛТ-2, ранее применявшиеся лишь в эндокринологической практике, за последние несколько лет активно внедряются в кардиологическую и эндокринологическую практику. Применение иНГЛТ-2 при снижении почечной функции у мультиморбидных пациентов, как и в нашем случае при подагре, а также при других ревматических заболеваниях, требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ  
REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (переоформлено 01.10.2021)  
Instructions for medical use of the drug Forsiga (film-coated tablets, 5 mg, 10 mg). Registration certificate LP-002596 dated 08/21/2014 (reissued on 10/01/2021)
2. Паневин ТС, Елисеев МС, Шестакова МВ, Насонов ЕЛ. Преимущество терапии ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив* 2020;92(5):110–118  
Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Therapeutic Archive* 2020;92(5):110–118. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.05.000633
3. Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ et al. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2021;4(11):e2135353. Published 2021 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.35353
4. Барскова ВГ, Елисеев МС, Денисов ИС и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования. *Научно-практическая ревматология* 2012; 50(6):15–18  
Barskova VG, Eliseev MS, Denisov IS, et al. The frequency of metabolic syndrome and concomitant diseases in patients with gout. Data from a multicenter study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):15–18. (In Russ.)
5. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1104–1110. doi:10.1001/archinte.168.10.1104
6. Vázquez-Mellado J, Alvarez Hernández E, Burgos-Vargas R. Primary prevention in rheumatology: the importance of hyperuricemia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(2):111–124. doi:10.1016/j.berh.2004.01.001
7. Hernández-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol* 2009;15(2):65–67. doi:10.1097/RHU.0b013e31819c0dba
8. Zuo T, Liu X, Jiang L et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc. Disord* 2016; 16(1): 207. doi: 10.1186/s12872-016-0379-z71
9. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden: therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014;2(11):911–922. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70004-x
10. Barnett AH. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2013;125:92–100. doi: 10.3810/pgm.2013.09.2698
11. Ferrannini G, Hach T, Crowe S et al. Energy Balance After Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015;38(9):1730–1735. doi: 10.2337/dc15-0355
12. Baker WL, Smyth LR, Riche DM et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Hypertension* 2014;8(4):262–275.e9. doi: 10.1016/j.jash.2014.01.007
13. Sano M, Chen S, Imazeki H et al. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseogliflozin: Subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. *Journal of Diabetes Investigation* 2018;9(3):638–641. doi: 10.1111/jdi.12726
14. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone* 2016;82:93–100. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.026
15. Lin KM, Lu CL, Hung KC et al. The Paradoxical Role of Uric Acid in Osteoporosis. *Nutrients* 2019;11(9):2111. Published 2019 Sep 5. doi:10.3390/nu11092111
16. Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012;14(11):990–999. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01630.x
17. Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2013;16(2):159–169. doi: 10.1111/dom.12189
18. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2013;159(4):262. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00007
19. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocrine Disorders* 2013;13(1). doi: 10.1186/1472-6823-13-58
20. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
21. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ et al. «Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus» Edited by I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova 9th edition. *Diabetes*. 2019;22(1S1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
22. Терещенко СН, Шестакова МВ, Агеев ФТ и др. Целесообразность назначения дапаглифлозина для профилактики неблагоприятных исходов хронической сердечной недостаточности у пациентов со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(5):3919
23. Tereshchenko SN, Shestakova MV, Ageev FT et al. Rationale for dapagliflozin administration for the prevention of adverse outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert consensus statement. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(5):3919. (In Russ.).] doi:10.15829/1560-4071-2020-3919
24. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of heart failure. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:15–33. doi:10.1007/164\_2016\_74
25. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail*. 2011;17(1):25–30
26. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care*. 2020;43(3):508–511. doi:10.2337/dci19-0074
27. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
28. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation*. 2020;141(2):90–99. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138
29. Verma S, Mazer CD, Yan AT et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019;140(21):1693–1702. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375
30. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(12):1180–1193. doi:10.1111/dom.12572
31. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):e20]. *Lancet Diabetes Endocrinol*

2019;7(8):606–617. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9

30. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(1):22–31. doi:10.1016/S2213-8587(20)30369-7

31. Karalliedde J. Кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов помимо снижения уровня гликемии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4323.

Karalliedde J. The role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardio-renal protection. *Russian Journal of Cardiology* 2021;26(3):4323. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4323

32. Чикина МН, Елисеев МС, Желябина ОВ. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология* 2020;14(2):97–103

Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya revmatologiya. Modern Rheumatology Journal* 2020;14(2):97–103. (In Russ.) doi:10.14412/1996-7012-2020-2-97-103

33. McGill JB. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review. *Diabetes Therapy*. 2014;5(1):43–63. doi:10.1007/s13300-014-0063-1

34. Doblado M, Moley KH. Facilitative glucose transporter 9, a unique hexose and urate transporter. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2009;297(4):E831–E835. doi:10.1152/ajpendo.00296.2009

35. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D et al. SLC2A9 Is a High-Capacity Urate Transporter in Humans. Hattersley A, editor. *PLoS Medicine* 2008;5(10):e197. doi:10.1371/journal.pmed.0050197

36. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2008;32(4):650–657. doi:10.2337/dc08-1863

37. Roden M, Merker L, Christiansen AV et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovascular Diabetology* 2015;14(1). doi:10.1186/s12933-015-0314-0

38. Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015;17(4):426–429. doi:10.1111/dom.12439

39. Zhao Y, Xu L, Tian D et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2017;20(2):458–462. doi:10.1111/dom.13101

40. Xin Y, Guo Y, Li Y et al. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019;26(2):421–426. doi:10.1016/j.sjbs.2018.11.013

#### Сведения об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, канд. мед. наук  
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», научный сотрудник отдела воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог. E-mail: tarasel@list.ru. ORCID: 0000-0002-5290-156X

Елисеев Максим Сергеевич, канд. мед. наук  
115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», заведующий лабораторией микроструктурных артритов, старший научный сотрудник,

врач-ревматолог. E-mail: elicmax@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1191-5831

Бобкова Анастасия Олеговна

115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», врач-ординатор. E-mail: nasta07041@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9958-8988

Димитрева Анастасия Евгеньевна

115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», врач-ревматолог 2-го ревматологического отделения. E-mail: dimitreva88@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7353-4087.

Урумова Маргарита Мухарбековна, канд. мед. наук

115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», заведующая 2-го ревматологическим отделением. E-mail: tarasel@list.ru. ORCID: 0000-0002-9755-5760

#### About the authors:

Taras S. Panevin, MD, PhD,

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522. E-mail: tarasel@list.ru. ORCID: 0000-0002-5290-156X

Maxim S. Eliseev, MD, PhD

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522. E-mail: elicmax@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1191-5831.

Resident Anastasia O. Bobkova MD

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522.. ORCID: 0000-0002-9958-8988.

Anastasia E. Dimitreva MD

rheumatologist, V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522. E-mail: dimitreva88@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7353-4087.

Margarita M. Urumova MD, PhD,

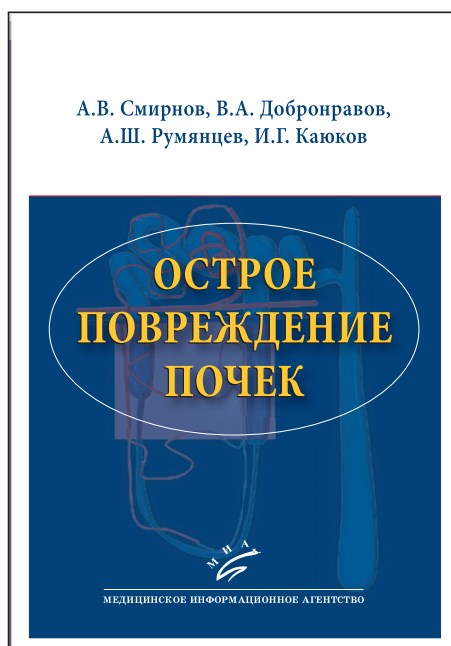
V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522. E-mail: tarasel@list.ru. ORCID: 0000-0002-9755-5760.

**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 that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 15.03.2022;  
одобрена после рецензирования 20.08.2022;  
принята к публикации 10.04.2023.  
The article was submitted 15.03.2022;  
approved after reviewing 20.08.2022;  
accepted for publication 10.04.2023.



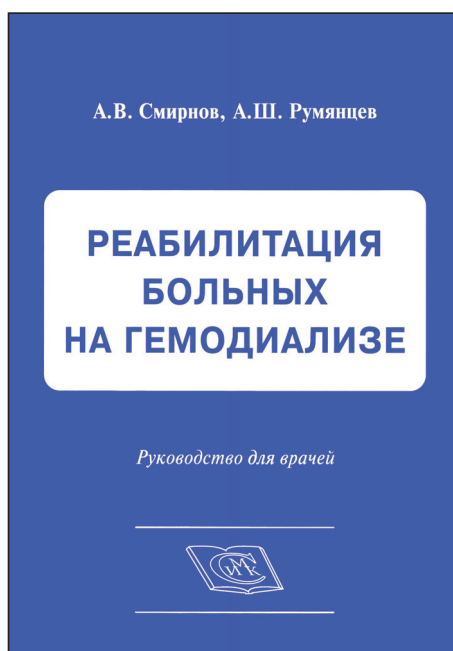
|                 |                                                                                                   |    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Глава 1.</b> | <b>Концепция, классификации, эпидемиология ОПП</b>                                                |    |
|                 | (И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....                                                                  | 11 |
| 1.1.            | Концептуальные проблемы ОПП .....                                                                 | 11 |
| 1.2.            | Эпидемиология ОПП .....                                                                           | 21 |
| 1.3.            | Исходы и прогноз ОПП.....                                                                         | 24 |
|                 | Литература.....                                                                                   | 27 |
| <b>Глава 2.</b> | <b>Обзор патофизиологии острого повреждения почек</b>                                             |    |
|                 | (В.А. Добронравов) .....                                                                          | 30 |
| 2.1.            | Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию .....                                                | 31 |
| 2.2.            | Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....                                                     | 35 |
| 2.3.            | Тубулярный некроз .....                                                                           | 40 |
| 2.3.1.          | Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....      | 40 |
| 2.3.2.          | Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз) ..... | 52 |
| 2.3.3.          | Пигментный острый тубулярный некроз.....                                                          | 59 |
| 2.3.4.          | Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе .....                               | 63 |
| 2.4.            | Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....                                   | 65 |
| 2.4.1.          | ОПП при воспалительном поражении клубочков .....                                                  | 65 |
| 2.4.2.          | ОПП при тромботической микроангиопатии .....                                                      | 68 |
| 2.5.            | ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит) .....                   | 71 |
| 2.6.            | Обструкция оттока мочи как причина ОПП .....                                                      | 74 |
|                 | Литература.....                                                                                   | 76 |

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков  
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

|                 |                                                                                                                                 |     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Глава 3.</b> | <b>Клиника и диагностика острого повреждения почек</b>                                                                          |     |
|                 | (А.В. Смирнов).....                                                                                                             | 80  |
| 3.1.            | Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики ..... | 80  |
| 3.2.            | Предиктивная диагностика острого повреждения почек .....                                                                        | 84  |
| 3.2.1.          | Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....                                               | 84  |
| 3.2.2.          | Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....                                                     | 87  |
| 3.2.3.          | Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина) .....    | 94  |
| 3.3.            | Презентационная диагностика острого повреждения почек.....                                                                      | 106 |
| 3.3.1.          | Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....                                                                 | 107 |
| 3.3.2.          | Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....                                                        | 110 |
| 3.3.3.          | Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....                   | 147 |
| 3.3.4.          | Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....                                                        | 149 |
|                 | Литература.....                                                                                                                 | 194 |
| <b>Глава 4.</b> | <b>Клинические синдромы острого повреждения почек</b>                                                                           |     |
|                 | (А.В. Смирнов).....                                                                                                             | 207 |
| 4.1.            | Клинические синдромы гипоперфузии почек.....                                                                                    | 207 |
| 4.1.1.          | Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....                                                                | 207 |
| 4.1.2.          | Гиповолемический синдром.....                                                                                                   | 217 |
| 4.1.3.          | Кардиоренальные синдромы .....                                                                                                  | 228 |
| 4.1.4.          | Синдром интраабдоминальной гипертензии .....                                                                                    | 238 |
| 4.1.5.          | Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....                                                                                    | 242 |
| 4.1.6.          | Острый макроваскулярный синдром .....                                                                                           | 252 |
| 4.1.7.          | Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз .....                                                         | 254 |
| 4.2.            | Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек .....                                                                       | 255 |
| 4.2.1.          | Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....                                                                     | 256 |
| 4.2.2.          | Острый микроваскулярный синдром.....                                                                                            | 267 |
| 4.3.            | Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек .....                                                                 | 280 |
| 4.3.1.          | Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция .....                                                        | 280 |
| 4.3.2.          | Синдром острого токсического тубулярного некроза .....                                                                          | 283 |
| 4.3.3.          | Острый гем-пигментный синдром .....                                                                                             | 286 |
| 4.3.4.          | Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....                                                                        | 295 |
|                 | Литература.....                                                                                                                 | 298 |

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков  
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)</b>                                 | 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 |
| <b>Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек</b>                           | 357 |
| 6.1. Особенности острого повреждения почек у детей<br>(Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)                   | 357 |
| 6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей                                                           | 357 |
| 6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей                                                                          | 359 |
| 6.1.3. Этиология ОПП у детей                                                                              | 359 |
| 6.1.4. Диагностика ОПП у детей                                                                            | 361 |
| 6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей                                                                        | 364 |
| 6.1.6. Терапия ОПП у детей                                                                                | 365 |
| 6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей                                                                        | 368 |
| Литература                                                                                                | 370 |
| 6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев)                                               | 371 |
| 6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис                                                         | 371 |
| 6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе                                                                          | 373 |
| 6.2.3. Профилактика сепсиса                                                                               | 378 |
| 6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе                                                             | 379 |
| Литература                                                                                                | 383 |
| 6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни<br>(А.Ш. Румянцев)                                   | 383 |
| 6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь                                                                           | 383 |
| 6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни                                                                 | 387 |
| 6.3.3. Лечение ожоговой болезни                                                                           | 388 |
| Литература                                                                                                | 392 |
| 6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)                                             | 393 |
| 6.4.1. Терминология и определения                                                                         | 393 |
| 6.4.2. Этиопатогенез                                                                                      | 394 |
| 6.4.3. Эпидемиология                                                                                      | 395 |
| 6.4.4. Клиника и диагностика                                                                              | 396 |
| 6.4.5. Профилактика и лечение                                                                             | 397 |
| 6.4.6. Заключение                                                                                         | 411 |
| Литература                                                                                                | 412 |
| 6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе<br>(Т.В. Антонова, И.Г. Каюков)                            | 415 |
| Литература                                                                                                | 428 |
| 6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях<br>(И.Г. Каюков, Т.В. Антонова)                 | 430 |
| Литература                                                                                                | 444 |
| 6.7. Острое повреждение почек после трансплантации<br>гемопозитических стволовых клеток<br>(К.А. Смирнов) | 446 |
| Литература                                                                                                | 467 |
| Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)                                                                    | 472 |



|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Авторский коллектив</b> .....                                                                                                               | 8   |
| <b>Предисловие</b> .....                                                                                                                       | 9   |
| <b>Глава 1.</b> 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  |
| <b>Глава 2.</b> 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  |
| <b>Глава 3.</b> 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        |
| <b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>                                                                                                                                               | <b>125</b> |
| 4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....                                                                                        | 126        |
| 4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев)..... | 135        |
| 4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....                                                                                                                             | 135        |
| 4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....                                                                                                                              | 139        |
| 4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы .....                                                                                                                  | 146        |
| 4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга .....                                                                                                                               | 149        |
| 4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга .....                                                                                                                                  | 151        |
| 4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....                                                                                         | 153        |
| 4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....                                                                                                                                     | 158        |
| 4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....                                                                                                                                            | 159        |
| 4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....                                                                                                                                            | 161        |
| 4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой .....                                                                                                                                               | 169        |
| 4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок .....                                                                                                                        | 174        |
| 4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....                                                                                                                              | 176        |
| Приложения .....                                                                                                                                                                                                | 188        |
| Примерный комплекс упражнений I двигательного режима .....                                                                                                                                                      | 188        |
| Примерный комплекс упражнений II двигательного режима .....                                                                                                                                                     | 189        |
| Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....                                                                                                                                                     | 190        |
| 4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....                                                                                                                    | 192        |
| 4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....                                                                                              | 195        |
| Приложения .....                                                                                                                                                                                                | 198        |
| Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д .....                                                                                                  | 198        |
| Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....                                                                                                            | 203        |
| Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД .....                                                                                             | 203        |
| Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД .....                                                                                            | 204        |

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2022 года в связи с появлением ГОСТа Р 7.0.7–2021 в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед загрузкой файлов статьи на сайт журнала «Нефрология» просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, рассматриваться не будут.

Для удобства Вашей работы на нашем сайте 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?](https://www.elibrary.ru/projects/edn/edn_info.asp?)).

Например:

Потапова ЕА, Земляной ДА, Кондратьев ГВ. Особенности жизнедеятельности и самочувствия студентов медицинских вузов в период дистанционного обучения во время эпидемии COVID-19. *Психологическая наука и образование* 2021;26(3):70–81. [Potapova EA, Zemlyanoy DA, Kondratyev GV. Peculiarities of life activity and well-being of students of medical universities during distance learning during the COVID-19 epidemic. *Psychological Science and Education*. 2021;26(3):70–81. (In Russ.)] doi: 10.17759/pse.2021260394. EDN: PQPTZM.

Найти EDN можно на странице статьи на сайте РИНЦ ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)).

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.»/«et al» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

**Ссылки на журнальные статьи.** В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также

без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую – и последнюю, через дефис, без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

**Пример ссылки на англоязычную статью:**

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

**Ссылки на русскоязычные источники** приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках [ ]. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). DOI (при наличии) следует указывать перед англоязычной частью ссылки.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

**Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:**

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

[Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh20178964-20

**Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:**

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

[Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21. (In Russ.)] doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

**Ссылка на книгу.** В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и

пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

**Примеры:**

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. Медицина, М., 1998; 5–17

[Voloshin AI, Subbotin JuK. Disease and health: two sides of the adjustments. *Medicina*, M., 1998; 5–17. (In Russ.)]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечнососудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. Болезни органов кровообращения. Медицина, М., 1997; 8–89

[Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. Diseases of the circulatory system. *Medicina*, M., 1997; 8–89. (In Russ.)]

3. Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

**Вклад авторов.** После фамилии и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т.д.). Допустима формулировка «Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации».

**Конфликт интересов.** В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals 2018 (<http://www.icmje.org/recommendations/>) конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема кон-

фликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

**Порядок публикации статей.** Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

**Плата за публикацию.** При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

- За публикацию цветных иллюстраций.
- При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
- За публикацию статей, носящих рекламный характер.
- За процесс ускоренной публикации

Авторы оплачивают публикацию только после того, как статья прошла процедуру рецензирования, рекомендована рецензентами к печати и принята к печати. Оплата публикации включает техническую и литературную правку, форматирование текста и рисунков согласно требованиям типографии.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

#### Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации

в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Направляя статью в Редакцию, автор(ы) принимает положения Этики и Политики Журнала Нефрология.

3. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word.

4. Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.

5. Текст набран с двойным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.

6. Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, расположенном на странице «О журнале».

7. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то выполнены требования документа Обеспечение слепого рецензирования.

#### Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY NC ND), которая позволяет другим распространять данную работу в неизменном виде и в некоммерческих целях с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные 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