

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА
Testosterone deficiency

АА-АМИЛОИДОЗ
AA-amyloidosis

ГЕМОДИАЛИЗ: БИОФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
АЛЬБУМИНА
Hemodialysis: biophysical characteristics of albumin

КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ
Cryoglobulinemic vasculitis

БИОПСИЯ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
Kidney biopsy in diabetes mellitus

РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: МРТ ФЕНОТИП
Resistant hypertension: MRI phenotype

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХБП
Biochemical markers of chronic kidney disease

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

3

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 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 • № 3 • 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, академик 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 24.07.2023. Подписан в печать 08.09.2023.

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://1spbgtmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ***Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 4 раза в год.

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

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

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

Оформить подписку на территории РФ можно следующими способами:

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

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

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

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

**I. Армения**

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

**II. Беларусь**

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

**III. Казахстан**

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

**IV. Узбекистан**

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

**V. Украина**

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



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

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

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Дефицит тестостерона у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и клиническое значение (обзор литературы)  
Литвинов Александр Сергеевич, Кухтина Алина Алексеевна, Кузнецова Юлия Витальевна, Хатламаджиян Вячеслав Владимирович, Рябоконева Татьяна Юрьевна

Вторичный АА-амилоидоз у педиатрических и взрослых пациентов: классификация, этиология, патогенез, диагностика, лечение  
Степанова Арина Александровна, Савенкова Надежда Дмитриевна

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования

Динамика биофизических характеристик альбумина у пациентов на программном гемодиализе  
Пушкин Александр Сергеевич, Мартынов Алексей Владимирович, Арутюнян Александр Владимирович, Эмануэль Владимир Леонидович, Пискунов Дмитрий Павлович, Яковлева Анастасия Владимировна, Эмануэль Владимир Сергеевич, Рошковская Александра Антоновна

Терапия препаратами прямого противовирусного действия у больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом – всегда ли после эрадикации вируса возможно достижение полного клинического и иммунологического ответов?  
Милованова Светлана Юрьевна, Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна, Милованова Людмила Юрьевна, Абдурахманов Джамал Тинович, Таранова Марина Владимировна, Волков Алексей Владимирович

Renal biopsy pattern in diabetes mellitus patients and their correlation with clinical parameters  
Gyanendra Singh, Bitan Naik, Usha Singh, Anjali Modi, Rushang Dave

MPT-фенотип структурных изменений почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: корреляции с функциональными маркерами  
Рюмшина Надежда Игоревна, Зюбанова Ирина Владимировна, Фальковская Алла Юрьевна, Гусакова Анна Михайловна, Усов Владимир Юрьевич, Завадовский Константин Валерьевич

Клиническое значение продуктов конечного гликирования и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек  
Дзгоева Фатима Урузмаговна, Ремизов Олег Валерьевич, Икоева Зарина Руслановна, Голоева Виктория Герсановна, Гусалов Азамат Александрович

## REVIEWS AND LECTURES

11 Testosterone deficiency in patients with chronic kidney disease: prevalence and clinical significance (literature review)  
Litvinov Alexander S., Kukhtina Alina A., Kuznetsova Yulia V., Khatlamadzhiyan Vyacheslav V., Ryabokoneva Tatyana Yu.

23 Secondary AA-amyloidosis in pediatric and adult patients: classification, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment  
Stepanova Arina A., Savenkova Nadezhda D.

ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations

32 Dynamics of biophysical characteristics of albumin in patients on programmed hemodialysis  
Pushkin Alexandr S., Martynov Alexey V., Arutyunyan Alexandr V., Emanuel Vladimir L., Piskunov Dmitry P., Iakovleva Anastasiia V., Emanuel Vladimir S., Roshkovskaya Alexandra A.

44 Therapy with direct antiviral drugs in patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis – is it always possible to achieve complete clinical and immunological responses after the virus eradication?  
Milovanova Svetlana Yu., Kozlovskaya (Lysenko) Lidia V., Milovanova Ludmila Yu., Abdurakhmanov Dgamal T., Taranova Marina V., Volkov Alexey V.

53 Renal biopsy pattern in diabetes mellitus patients and their correlation with clinical parameters  
Gyanendra Singh, Bitan Naik, Usha Singh, Anjali Modi, Rushang Dave

59 MRI-phenotype of kidney structural changes in patients with resistant hypertension: correlations with functional markers  
Ryumshina Nadezhda I., Zyubanova Irina V., Falkovskaya Alla Yu., Gusakova Anna M., Ussov Vladimir Yu., Zavadosky Konstantin V.

68 Clinical significance of advanced glycation end products and inflammation products in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in chronic kidney disease  
Dzgoeva Fatima U., Remizov Oleg V., Ikoeva Zarina R., Goloeva Victoria G., Gusalov Azamat A.

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Роль бета-2-микрोगлобулина при хронической болезни почек<br><i>Муркамилов Илхом Торобекович, Айтбаев Кубаныч Авеневич, Муркамилова Жамила Абдилалимовна, Фомин Виктор Викторович, Астанин Павел Андреевич, Юсупова Турсуной Фуркатовна, Юсупов Фуркат Абдулахатович</i> | 76  | Role of beta 2 microglobulin in chronic kidney disease<br><i>Murkamilov Ilkhom T., Aitbaev Kubanych A., Murkamilova Zhamila A., Fomin Viktor V., Astanin Pavel A., Yusupova Tursunoy F., Yusupov Furkat A.</i> |
| <b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b><br><b>Экспериментальные исследования</b>                                                                                                                                                                                                     |     | <b>ORIGINAL ARTICLES</b><br><b>Experimental investigations</b>                                                                                                                                                 |
| Моделирование ревматоидного артрита сопровождается изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности почек<br><i>Дзгоев Станислав Георгиевич</i>                                                                                                   | 86  | Modeling of rheumatoid arthritis is accompanied by a change in the cortico-papillary ratio of hyaluronidase activity of the kidneys<br><i>Dzgoev Stanislav G.</i>                                              |
| <b>ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ</b>                                                                                                                                                                                                 |     | <b>PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY</b>                                                                                                                                              |
| Выявляемость повреждений почек у живых лиц и их судебно-медицинская оценка<br><i>Ягмуров Оразмурад Джумаевич, Исаков Владимир Дмитриевич, Яковенко Ольга Олеговна, Гончар Дмитрий Геннадиевич, Самсонова Александра Дмитриевна</i>                                      | 92  | Detection of kidney damage in living persons and their forensic assessment<br><i>Yagmurov Orazmurad D., Isakov Vladimir D., Yakovenko Olga O., Gonchar Dmitry G., Samsonova Alexandra D.</i>                   |
| <b>ЮБИЛЕИ</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |     | <b>ANNIVERSARIES</b>                                                                                                                                                                                           |
| К 60-летию со дня рождения профессора Владимира Александровича Добронравова                                                                                                                                                                                             | 97  | On the 60th anniversary of the birth of professor Vladimir Alexandrovich Dobronravov                                                                                                                           |
| <b>НЕКРОЛОГ</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |     | <b>OBITUARY</b>                                                                                                                                                                                                |
| Ирина Константиновна Клемина                                                                                                                                                                                                                                            | 99  | Irina Konstantinovna Klemina                                                                                                                                                                                   |
| <b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</b>                                                                                                                                                                                                                                              | 105 | <b>GUIDELINES FOR AUTHORS</b>                                                                                                                                                                                  |

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

## REVIEWS AND LECTURES

© А.С. Литвинов, А.А. Кухтина, Ю.В. Кузнецова, В.В. Хатламаджиян, Т.Ю. Рябоконева, 2023  
УДК [616.61-036.12 : 612.398.131-008.64].019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-11-22

EDN: AECCBL

### ДЕФИЦИТ ТЕСТОСТЕРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Александр Сергеевич Литвинов<sup>1,✉</sup>, Алина Алексеевна Кухтина<sup>2</sup>,  
Юлия Витальевна Кузнецова<sup>3</sup>, Вячеслав Владимирович Хатламаджиян<sup>4</sup>,  
Татьяна Юрьевна Рябоконева<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>ООО «Балтийская Медицинская Компания», г. Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия;

<sup>1</sup>партнерство с ограниченной ответственностью «Metaco LLP», г. Лондон, Великобритания;

<sup>2</sup>отделение нефрологии, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина, Москва, Россия;

<sup>3,4,5</sup>кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>1</sup>dirge@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5251-145X>

<sup>2</sup>dr.alina.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5963-6634>

<sup>3</sup>ul.kuznetsova04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5740-3009>

<sup>4</sup>vyachik77777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8217-0091>

<sup>5</sup>tanya.ryabokoneva13@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6850-5118>

#### РЕФЕРАТ

В мире наблюдается увеличение распространенности хронической болезни почек. Это связано, прежде всего, с ростом заболеваемости сахарным диабетом и артериальной гипертензией, как основных этиологических факторов. Прогрессирующее снижение экскреторной функции почек ассоциировано с такими метаболическими нарушениями, как метаболический ацидоз, гиперурикемия, гиперпаратиреоз, оксидативный и воспалительный стресс и др. Это приводит, в свою очередь, к снижению массы тела пациентов, прежде всего, за счет потери мышечной массы. Подобные изменения оказывают неблагоприятное влияние, в том числе, на синтез половых гормонов, в частности, на уровень тестостерона, продукция которого снижается в обсуждаемой когорте больных. Гормональный дисбаланс в виде гипогонадизма может играть существенную роль в повышении сердечно-сосудистого риска. Самостоятельным фактором риска развития и прогрессирования гипогонадизма может быть заместительная почечная терапия. Вместе с тем, проблемы нарушения регуляции, синтеза и баланса половых гормонов, а также вопросы коррекции вторичного гипогонадизма у пациентов с хронической болезнью почек остаются малоизученными и представляют научный интерес.

**Ключевые слова:** тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны, гипогонадизм, хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, гемодиализ

**Для цитирования:** Литвинов А.С., Кухтина А.А., Кузнецова Ю.В., Хатламаджиян В.В. Рябоконева Т.Ю. Дефицит тестостерона у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и клиническое значение (обзор литературы). *Нефрология* 2023;27(3):11-22. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-11-22. EDN: AECCBL

### TESTOSTERONE DEFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: PREVALENCE AND CLINICAL SIGNIFICANCE (LITERATURE REVIEW)

*Alexander S. Litvinov<sup>1,✉</sup>, Alina A. Kukhtina<sup>2</sup>, Yulia V. Kuznetsova<sup>3</sup>,  
Vyacheslav V. Khatlamadzhiyan<sup>4</sup>, Tatyana Yu. Ryabokoneva<sup>5</sup>*

<sup>1</sup>Limited liability Company "Baltic Medical Company", Russia, Vladikavkaz;

<sup>1</sup>Limited liability Partnership "Metaco LLP", London, United Kingdom;

<sup>2</sup>City clinical hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia;

<sup>3,4,5</sup>Department of Internal Medicine №1, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>1</sup>dirge@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5251-145X>

<sup>2</sup>dr.alina.a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5963-6634>

<sup>3</sup>ul.kuznetsova04@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5740-3009>

<sup>4</sup>vyachik77777@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8217-0091>

<sup>5</sup>tanya.ryabokoneva13@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6850-5118>

## ABSTRACT

There is an increase in the prevalence of chronic kidney disease in the world. This is primarily due to the increase in the incidence of diabetes mellitus and arterial hypertension as the main etiological factors. A progressive decline in the excretory function of the kidneys is associated with metabolic disorders such as metabolic acidosis, hyperuricemia, hyperparathyroidism, oxidative and inflammatory stress, etc. This leads, in turn, to a decrease in the body weight of patients, primarily due to the loss of muscle mass. Such changes have an adverse effect, including on the synthesis of sex hormones, in particular, on the level of testosterone, the production of which decreases in the cohort of patients under discussion. Hormonal imbalance in the form of hypogonadism can play a significant role in increasing cardiovascular risk. Renal replacement therapy may be an independent risk factor for the development and progression of hypogonadism. At the same time, the problems of impaired regulation, synthesis and balance of sex hormones, as well as the issues of correction of secondary hypogonadism in patients with chronic kidney disease remain poorly understood and are of scientific interest.

**Keywords:** testosterone, sex hormone binding globulin, hypogonadism, chronic kidney disease, renal replacement therapy, hemodialysis

**For citation:** Litvinov A.S., Kukhtina A.A., Kuznetsova Yu.V., Khatlamadzhyan V.V., Ryabokoneva T.Yu. Testosterone deficiency in patients with chronic kidney disease: prevalence and clinical significance (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):11-22. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-11-22. EDN: AECCBL

## ВВЕДЕНИЕ

Средний возраст пациентов на старте заместительной почечной терапии (ЗПТ) имеет тенденцию к росту. Вместе с тем, увеличивается и число лиц старшей возрастной группы, получающих ЗПТ методом программного гемодиализа (ГД) не менее 1 года. В исследовании ASCEND-D, которое проводилось в 431 диализном центре из 35 стран и включало 2964 пациента, средней возраст респондентов составил 58 лет (от 47 до 68), из которых 43% были женщинами [1]. По данным E.L. Fu и соавт., в период с января 2007 года по декабрь 2016 года среди 10 290 пациентов (3739 человек, 36% женщины) с хронической болезнью почек (ХБП) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) от 10 до 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> средний возраст обследуемых составил 73 года. В то же время, средний возраст пациентов со СКФ 10–20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, зарегистрированных в шведском почечном регистре, был 70–79 лет (31,6% от общего числа больных) (табл. 1) [2].

В Российской Федерации распространенность ХБП составляет около 16% среди лиц молодого и среднего возраста и достигает 36% среди лиц старше 60 лет [3]. По данным DOPPS-5, в Китае

средний возраст пациентов, получающих ЗПТ методом ГД, составляет 58,7±3,5 лет (54,6% – мужчины), при этом длительность ЗПТ на момент включения в исследование – 3,4 года [4]. Согласно исследованию DOPPS 4–6, в США, Германии, Канаде, Японии и странах Персидского залива более 30% пациентов, получающих ЗПТ методом ГД, – это лица 55–74 лет [5].

Таким образом, преобладание мужчин старшей возрастной группы, получающих ЗПТ методом ГД, наблюдается в большинстве стран мира, и, отчасти, является отражением общемировой тенденции увеличения средней продолжительности жизни и, как следствие, старения общества. В популяции пациентов, страдающих ХБП 5 стадии и получающих ЗПТ, гендерные и возрастные особенности являются неотъемлемой частью комплексного подхода к оценке соматического и психического статуса пациентов. В представленном обзоре обсуждаются проблемы снижения уровня тестостерона и развития гипогонадизма у мужчин старшей возрастной группы с ХБП 3А–5Д стадий.

## Динамика уровня тестостерона в норме и при патологии

В норме уровень тестостерона в плазме крови изменяется в зависимости от возраста (табл. 2). Кроме того, уровень (Т.) имеет суточные колебания, и пик концентрации приходится на утренние часы в период с 04:00 до 08:00. Минимальные суточные значения уровня Т. в норме наблюдаются с 16:00 до 20:00. Необходимо отметить, что концентрация Т. возрастает после физических упражнений [6].

В рутинной клинической практике лучшим способом оценки уровня свободного тестостеро-

Таблица 1 / Table 1

### Данные шведского почечного регистра Data from the Swedish Renal Registry

| Возрастная группа, лет | Количество, чел. | % от общего числа |
|------------------------|------------------|-------------------|
| <50                    | 1057             | 10,3              |
| 50–59                  | 1030             | 10                |
| 60–69                  | 2119             | 20,6              |
| 70–79                  | 3247             | 31,6              |
| ≥80                    | 2837             | 27,6              |

Таблица 2 / Table 2

**Нормальные значения концентрации тестостерона\* у мужчин в зависимости от возраста**

**Normal values of testosterone concentration\* in men, depending on age**

| Возраст, лет | Референсные значения, нмоль/л | Референсные значения, нг/мл** |
|--------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <1           | 0,42–0,72                     | 0,16–0,28                     |
| 1–7          | 0,1–1,12                      | 0,04–0,44                     |
| 7–13         | 0,1–2,37                      | 0,04–0,94                     |
| 13–18        | 0,98–38,5                     | 0,39–15,4                     |
| 18–50        | 8,64–29                       | 3,45–11,6                     |
| >50          | 6,68–25,7                     | 2,67–10,28                    |

\*Значения концентрации тестостерона в сыворотке крови человека получены методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) с диапазоном измерения 0,087 – 520 нмоль/л; при использовании конкурентного иммуноферментного анализа диапазон измерения – 0,022–16,7 нг/мл, чувствительность – 0,022 нг/мл; \*\*перевод из нг/мл в нмоль/л: (нг/мл × 2,5 = нмоль/л).

Таблица 3 / Table 3

**Нормальные значения свободного тестостерона у мужчин в зависимости от возраста**

**Normal values of free testosterone in men depending on age**

| Возраст, лет | Референсные значения, пг/мл* |
|--------------|------------------------------|
| 20–50        | 8,8–42,5                     |
| >50          | 6,5–30                       |

\*Значения концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови человека получены методом конкурентного иммуноферментного анализа с диапазоном измерения 0,17–150 пг/мл, чувствительность – 0,17 пг/мл.

на является показатель, рассчитанный исходя из значения уровней общего тестостерона в сыворотке крови, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и альбумина [7, 8].

В сутки у здорового мужчины вырабатывается от 4 до 8 мг тестостерона, из которых около 95% синтезируются яичками и 5% корой надпочечников. Биологически активным является не более 2% циркулирующего в плазме крови тестостерона, а именно, свободный тестостерон (СТ) (табл. 3); тестостерон, связанный с альбумином – 40% от общего тестостерона и 50–60% общего тестостерона, связанного с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), который является неактивным. Свободный тестостерон, циркулирующий в плазме, непосредственно связывается с рецептором андрогена на мембране клетки-мишени. Тестостерон, связанный с альбумином, также является высокореактогенным, так как химическая связь между тестостероном и альбумином довольно слаба. В отличие от тестостерона, связанного с ГСПГ, свободный тестостерон

и тестостерон, связанный с альбумином, являются биологически активными [9, 10].

Дефицит тестостерона (ДТ) является важной клинической проблемой в связи с тем, что он ассоциирован с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности. ДТ является предиктором развития метаболического синдрома (МС), вызывает снижение либидо, эректильную дисфункцию, чувство хронической усталости, снижение концентрации внимания, алопецию, уменьшение мышечной массы, снижение эластичности и тургора кожи, увеличение роста жировой ткани [11, 12]. Тестостерон оказывает влияние на работу репродуктивной и сердечно-сосудистой систем, принимает участие в эритропоэзе, регулирует обменные процессы в различных тканях: нервной, мышечной, жировой, костной и др. [13]. ДТ в определенных условиях может индуцировать остеопороз, нарушение углеводного обмена и выступать в качестве независимого предиктора прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний [14–16]. ДТ сопряжен со снижением безжировой массы тела (мышечной, костной) и увеличением жировой массы. Эти нарушения приводят к снижению физической работоспособности и когнитивных функций, появлению и усилению депрессивных симптомов, увеличению риска падения и переломов [17–20].

По мнению J.A. McBride и соавт., нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, приводящее к неадекватной продукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), можно рассматривать в качестве вторичного (гипогонадотропного) гипогонадизма, причинами которого могут выступать инфекции, травмы, хронические заболевания (например ХБП), лучевое поражение и др. [21]. Повышение уровня ГСПГ приводит к снижению уровня биодоступного тестостерона на фоне инволюции клеток Лейдига [22]. Среди соматических причин, приводящих к развитию гипогонадизма, важнейшими являются ожирение (распространенность гипогонадизма – 52%), хронические заболевания печени (цирроз, неалкогольная жировая болезнь печени) [23–25]. Ряд авторов отмечают повышение распространенности гипогонадизма в когорте пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), однако, патогенетические механизмы развития и прогрессирования этого процесса остаются малоизученными [26]. Наличие сахарного диабета 2-го типа (распространенность гипогонадизма – 50%) [27, 28], а также врожденные системные заболевания, такие как β-талассемия [29] и гемохроматоз [30], также ассоциированы с гипогонадизмом.

### Половые гормоны и старение

Старение, как физиологический процесс, всегда сопровождается изменениями гормональных функций. С возрастом наблюдается снижение уровня эндогенного тестостерона, и у мужчин это совпадает с клиническим состоянием некомпенсированного или субкомпенсированного гипогонадизма. Наряду с развитием и прогрессированием другой соматической патологии, снижение уровня общего тестостерона становится более выраженным. Гормоны гипофиза, а именно, гормон роста, пролактин, а также регулируемые гипоталамо-гипофизарной системой гормоны, такие как инсулиноподобный фактор роста-1, тестостерон и другие, с возрастом также снижаются. При этом уровень гонадотропинов у мужчин старшей возрастной категории повышается. С 30 лет уровень общего тестостерона у мужчин снижается со скоростью 1–2% или 0,11–0,12 нмоль/л в год. По достижении 75-летнего возраста потеря общего тестостерона составляет около 30% по сравнению с его уровнем к 25 годам. Распространенность стабильно пониженного уровня общего тестосте-

рона у мужчин старше 60 лет составляет около 20–30% и увеличивается с возрастом. Важно отметить, что уровень ГСПГ увеличивается с возрастом на 2,7% ежегодно [31]. Кроме того, ожирение [23, 32], сопутствующие заболевания [33, 34] оказывают значимое влияние на концентрацию различных фракций тестостерона в плазме крови (табл. 4) [35].

Одно из первых лонгитюдных исследований, изучавших концентрацию тестостерона, ФСГ, ГСПГ и ЛГ у 77 мужчин старшей возрастной группы, было проведено в Нью-Мексико по двум серийным образцам в 1980, 1982, 1984, 1989 и/или 1994 г. и у 39 человек, имеющих пары образцов в 1980 и 1994 г. Было выявлено продольное снижение свободного и связанного с альбумином тестостерона с возрастом, а также повышение уровня ЛГ и ФСГ у пожилых мужчин. Кроме того, было продемонстрировано значительное повышение уровня ГСПГ у мужчин с возрастом [36].

Основными исследованиями по данной теме признаны: Балтиморское лонгитюдное исследование старения [37], Массачусетское исследование мужского старения [38, 39], исследование остеопоротических переломов у мужчин [40], Европейское исследование мужского старения [41, 42], Rancho Bernardo Study [43, 44] и InCHIANI Study [45–49]. Результаты этих исследований зафиксировали снижение общего тестостерона в сыворотке крови с возрастом на 0,032 нг/мл в год в Балтиморском исследовании или свободного тестостерона на 1,9 пг/мл в год по другим данным [50]; снижение общего и свободного тестостерона на 0,4–1,2% ежегодно, по данным Массачусетского исследования, и на 2% ежегодно, по протоколам исследования CHAMP. [51]. В исследовании Rancho Bernardo Study было показано, что с возрастом биодоступный тестостерон снижается в большей степени, чем общий уровень тестостерона вследствие повышения ГСПГ [43, 44]. В исследовании InCHIANI не было данных о снижении уровня половых гормонов, так как результаты, полученные в ходе этого исследования, использовались для оценки связи между концентрациями половых гормонов и патологическими состояниями, характерными для старения (табл. 5) [45–49].

Таким образом, распространенность сниженного тестостерона у мужчин с возрастом увеличивается, значимо проявляясь с 49 лет и достигая максимума к 80 годам [52, 53]. При этом содержание общего тестостерона остается более стабильным до 70 лет, после чего наблюдается его прогрессирующее снижение. Вместе с тем, био-

Таблица 4 / Table 4

#### Факторы риска снижения концентрации тестостерона у мужчин

#### Risk factors for a decrease in testosterone concentration in men

| Особенности                         | Примечания                                               |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Гендерные и возрастные              | Возраст >60 лет                                          |
|                                     | Этническая принадлежность                                |
|                                     | Низкий уровень соматического здоровья и хрупкие пациенты |
|                                     | Инволютивные изменения клеток Лейдига                    |
|                                     | Чрезмерное употребление алкоголя                         |
| Антропометрические и метаболические | Малоподвижный образ жизни                                |
|                                     | Высокий ИМТ                                              |
|                                     | Высокая масса тела                                       |
|                                     | Большой объем талии                                      |
| Соматические                        | Висцеральное ожирение                                    |
|                                     | Артериальная гипертензия                                 |
|                                     | Метаболический синдром                                   |
|                                     | Сахарный диабет 2-го типа                                |
|                                     | ХОБЛ                                                     |
|                                     | ВИЧ                                                      |
|                                     | Хронические заболевания печени                           |
|                                     | ХПН и тХПН                                               |
|                                     | Гипопитуитаризм                                          |
|                                     | Ревматоидный артрит                                      |
| Фармакологические                   | Лимфогранулематоз                                        |
|                                     | Опиаты                                                   |
|                                     | Глюкокортикостероиды                                     |
|                                     | Ингибиторы синтеза тестостерона                          |
|                                     | Химиотерапия                                             |
|                                     | Лучевая терапия яичек                                    |
|                                     | Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона                    |

Таблица 5 / Table 5

**Возрастные пороговые значения  
общего тестостерона**  
**Age thresholds of total testosterone**

| Возраст, лет | Пороговые значения общего Т., нмоль/л |
|--------------|---------------------------------------|
| 40           | 8,7                                   |
| 50           | 7,5                                   |
| 60           | 6,8                                   |
| 70           | 5,4                                   |

доступный тестостерон с возрастом снижается более линейно [54]. По мнению P.I. Snyder снижение уровня тестостерона у стареющих мужчин нельзя интерпретировать в качестве исключительно патологического явления [55]. Снижение либидо, развитие эректильной дисфункции, прогрессирование минерально-костных нарушений, снижение массы мышечной ткани и другие характерные сенильные нарушения не всегда убедительно объясняются исключительно влиянием нарушения выработки половых гормонов у мужчин и являются результатом целого комплекса метаболических изменений [56, 57]. Жалобы пациентов носят неспецифический характер и часто объясняются другими причинами, ассоциированными с сенильными изменениями и прогрессированием соматической патологии, а также изменениями психического статуса. Их необходимо интерпретировать с учетом объективных показателей обмена половых гормонов и симптомами основной и сопутствующей соматической патологии. Старение, протекающее без тяжелых хронических соматических заболеваний, приводит к прогрессирующей дисфункции клеток Лейдига, однако, появление тяжелой соматической патологии (онкологические заболевания, ХБП, ХОБЛ, хроническая печеночная недостаточность и др.) имеет прямую связь со снижением уровня тестостерона сыворотки крови. И в таком случае гипогонадизм у стареющих мужчин является следствием первичной и вторичной недостаточности секреции тестостерона. Важно помнить, что курение, чрезмерное употребление алкоголя, терапия опиатами, ГКС также приводят к снижению секреции тестостерона [58–60]. В этой связи гипогонадизм у мужчин старшей возрастной группы необходимо рассматривать в качестве многофакторного процесса [61, 62].

**Влияние уровня половых гормонов на риск развития и прогрессирование ХБП**

Гормональные нарушения у пациентов с ХБП затрагивают весь спектр половых гормонов: снижение гонадотропин-рилизинг-гормона, повышение ЛГ с уменьшением амплитуды суточной

флюктуации его уровней, повышение ФСГ и пролактина, снижение тестостерона [63].

В работе J.V. Zhao и соавт. биодоступный тестостерон был связан с более высоким риском развития ХБП, альбуминурией и низкими значениями СКФ у мужчин [64, 65]. Однако наличие другой хронической почечной патологии негативно влияет и на уровень тестостерона, и на функциональное состояние почек, что ограничивает область применения этих данных. Таким образом, однозначно утверждать, что генетически предсказанный тестостерон оказывает непосредственное влияние на функцию почек, пока нельзя [66, 67]. В качестве примера объективной интерпретации триггерного механизма запуска патологического процесса мы можем привести данные L.J. Morana и соавт., свидетельствующие о том, что высокобелковая диета повышает уровень тестостерона и увеличивает распространенность ХБП [68]. Вероятно, триггером для почечной дисфункции в данном случае стали именно повышенная нагрузка белком и развитие феномена гиперфилтрации, что привело к патологическим изменениям клубочкового аппарата почки. В то же время, прирост уровня тестостерона при повышенной белковой пищевой нагрузке имеет различные патофизиологические механизмы и не может быть интерпретирован в качестве самостоятельного фактора риска развития ХБП.

Результаты двух перекрестных исследований показали, что снижение уровня тестостерона ассоциируется с более низкими значениями СКФ, а более высокие значения концентрации эстрадиола у мужчин после поправки на другие факторы риска оказались связаны с развитием и прогрессированием ХБП [69, 70]. По данным S. Yi и соавт., было установлено, что более высокий уровень общего и свободного эстрадиола и высокие средние значения свободного тестостерона связаны с уже имеющейся почечной дисфункцией [71].

В исследовании M. Amiri и соавт. в результате 15-летнего наблюдения над 1277 мужчинами было выявлено, что к 11-му году наблюдения у 22,9% развилась ХБП. Авторами было также продемонстрировано, что риск развития ХБП у мужчин с исходно низкой концентрацией эндогенного тестостерона был в 1,26 раза выше, чем у мужчин с нормальным уровнем тестостерона. При этом обсуждаемый риск сохранялся даже с введением поправок на потенциальные факторы риска, такие как возраст, высокий индекс массы тела (ИМТ), курение, дислипидемия, наличие сахарного диабета и артериальная гипертензия. [72]. Подобные данные были получены N. Kurita и соавт. [73], а

исследование S. Ros и соавт. выявило сильную корреляционную обратную связь между уровнем тестостерона и маркерами хронического воспаления у пациентов с ХБП [74]. С. Maric и соавт. показали, что развитие диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа ассоциируется с более низкими уровнями эндогенного тестостерона и повышенными уровнями эстрадиола [75]. В небольшом по объему исследовании I. Oueslati и соавт., включившем 48 мужчин в возрасте  $53,3 \pm 10,2$  года с ХБП, среди которых 21 пациент – с ХБП5Д, был выявлен гипогонадизм у 46% респондентов, а средний уровень общего тестостерона составил  $13,4 \pm 6,17$  нмоль/л. При этом уровень общего тестостерона был ниже в группе пациентов с диабетической нефропатией, в то время как нормальный уровень общего тестостерона диагностировали у 21 пациента [76]. Наличие сахарного диабета 2-го типа ассоциируется со снижением уровня общего и биодоступного тестостерона и в общей популяции, и у пациентов с ХБП. При этом уровень эндогенного тестостерона у пациентов с ХБП без сахарного диабета выше, чем у пациентов с сахарным диабетом и ХБП.

В более раннем исследовании F. Albaaj и соавт., включавшем 294 пациента с ХБП, из которых 96 – с ХБП 3–4 стадии, 84 – с ХБП5Д и 34 – реципиента почечного трансплантата (средний возраст в общей когорте – 56 лет), было обнаружено, что средний уровень общего тестостерона в группе ХБП 3–4 стадии составлял 14,2 нмоль/л; в подгруппе пациентов, получающих лечение программным ГД, – 13,0 нмоль/л и 15,5 нмоль/л – в подгруппе реципиентов трансплантированной почки [77]. Авторы установили, что более 66%

пациентов, получающих ЗПТ методом ГД, имеют гипогонадизм, при этом у больных с додиализными стадиями ХБП по мере снижения фильтрационной способности почек частота встречаемости гипогонадизма нарастала и достигала 54,1%, в то время как у реципиентов трансплантированной почки гипогонадизм наблюдался реже – в 37,8% случаев. В исследовании K.K. Khurana и соавт. среди 2419 мужчин с ХБП 3–4 стадии более высокие значения СКФ ассоциировались с более высоким уровнем общего тестостерона (табл. 6) [78].

Важно отметить, что пациенты, которые начали получение заместительной почечной терапии методом программного ГД, находятся в высоком риске снижения тестостерона, развития и прогрессирования гипогонадизма [79].

#### Изменение уровня половых гормонов у пациентов с ХБП 5 стадии

Прогрессирование ХБП сопровождается значительными изменениями метаболизма. Наличие таких хронических неинфекционных заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, наряду с применением аппаратных методов замещения функции почек и осложнениями ТПН, являются синергичными потенцирующими факторами риска развития и прогрессирования гипогонадизма у мужчин. Дефицит тестостерона у пациентов с ХБП 3–5 стадий ассоциируется со снижением либидо и эректильной дисфункции [80], повышенным риском анемии [81], развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, сердечно-сосудистой смертности [82], повышением общей смертности [83], а также когнитивными нарушениями [84].

В исследовании S. Cigarrán и соавт., включившем 79 мужчин (средний возраст – 69 лет), получавших ЗПТ методом ГД (43 пациента) и перитонеального диализа (ПД, 36 пациентов), средний уровень свободного тестостерона составил  $8,81 \pm 6,61$  нг/мл, при этом у 39,5% пациентов на ГД и у 5,6% на ПД наблюдались дефицит тестостерона и гипогонадизм [83]. Авторы выяснили, что факторы риска дефицита тестостерона, такие как сахарный диабет и пожилой возраст, имеют важное значение как в группе больных с додиализными стадиями ХБП, так и для пациентов, получающих ГД. При этом у пациентов с более длительным ГД-анамнезом дефицит тестостерона более выражен. По данным H.C. Wu и соавт., включивших в исследование 137 пожилых пациентов (средний возраст – 72 года), получающих постоянную ЗПТ методом ГД в течение 4–60 мес, в группе пациентов с низким уровнем общего тестостерона (менее

Таблица 6 / Table 6

#### Уровень общего тестостерона и риск общей смертности у пациентов с ХБП 3–4 стадии

#### The level of total testosterone and the risk of overall mortality in patients with stage 3–4 CKD

| Уровень общего тестостерона, нмоль/л* | Риск общей смертности** |
|---------------------------------------|-------------------------|
| 3,47–7,7                              | 1,42                    |
| 7,8–10,5                              | 1,53                    |
| 10,6–13,6                             | 1,22                    |
| 13,6–17,7                             | 1,01                    |
| 17,7–109,4                            | 1                       |

\*В оригинальном исследовании значение общего Т. было представлено в единицах измерения «нг/дл», для перевода в единицы измерения «нмоль/л» мы использовали формулу: нмоль/л = нг/дл  $\times 0,0347$ ; \*\*с поправкой на возраст, расу, СКФ, наличие сахарного диабета, артериальную гипертензию, заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе цереброваскулярную патологию, онкопатологию, ИМТ, курение и прием препаратов тестостерона.

6,25 нмоль/л) продемонстрирована статистически достоверно более высокая сердечно-сосудистая смертность по сравнению с группой с нормальными и субнормальными уровнями общего тестостерона [85]. По данным J.J. Саггеро и соавт., только 23% пациентов, получавших ЗПТ, имели нормальные значения уровня эндогенного тестостерона. Дефицит общего тестостерона (менее 10 нмоль/л) отмечался у 44% мужчин, относительный дефицит общего тестостерона (10–14 нмоль/л) – у 33% в исследуемой популяции [86]. Патофизиологический механизм развития гипогонадизма у пациентов с ХБП 5 стадии связан с ингибированием рецептора ЛГ в клетках Лейдига, что нарушает выработку эндогенного тестостерона [87]. Почечная недостаточность снижает клиренс гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к повышению уровня ЛГ и ФСГ. Однако против ожидания, что ЛГ и ФСГ по механизму обратной связи должны стимулировать выработку эндогенного тестостерона, этого не происходит вследствие ингибирования рецептора ЛГ [88].

Предшественником эндогенного тестостерона является холестерол (ХСл). Каскад биохимических превращений представляет собой последовательную цепь реакций, первой из которых является расщепление боковой цепи ХСл между С-20 и С-22 и его превращение в прегненолон. В отличие от реакции, развивающейся в надпочечниках, эта стадия синтеза половых гормонов стимулируется ЛГ. Последний, в свою очередь, связываясь с рецептором плазматической мембраны клеток Лейдига, активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации цАМФ и активации митохондриального фермента расщепления боковой цепи ХС – P450<sub>scc</sub>.

Отщепление боковой цепи ХСл и образование прегненолона – это скорость-лимитирующая реакция. Регуляция синтеза и секреции мужских половых гормонов осуществляется гипоталамо-гипофизарной системой по механизму обратной связи. Секреция ФСГ и ЛГ стимулируется гонадотропин-рилизинг-гормоном, а ЛГ ускоряет синтез и секрецию эндогенного тестостерона путем запуска первой реакции превращения ХСл в прегненолон.

Таким образом, в условиях уремии у больных с ХБП ингибирование рецептора ЛГ на плазматической мембране клеток Лейдига тормозит первую биохимическую реакцию каскада превращения ХСл в прегненолон, и дальнейшие превращения замедляются. Вместе с тем, повышенный уровень ФСГ активирует механизм выработки ингибина в клетках Сертоли, что приводит к олигоспермии.

Кроме того, прием некоторых лекарственных препаратов, а именно: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА II), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), кетоконазола, статинов и глюкокортикоидов (ГКС) также нарушает синтез половых гормонов [89]. А. Schmidt и соавт. установили, что спиронолактон, кетоконазол и циметидин снижают активность 17- $\alpha$ -гидроксилазы с С17–20-лиазы и конкурентно связываются с рецепторами андрогенов, что приводит к снижению синтеза тестостерона. ГКС взаимодействуют как со стероидными рецепторами в гонадах, так и с рецепторами гипоталамо-гипофизарной системы, снижая синтез эндогенного тестостерона. Трициклические антидепрессанты, бензодиазепины и опиаты ингибируют сигнальные механизмы ЛГ и ФСГ в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [88].

## ОБСУЖДЕНИЕ

По распространенности ХБП сопоставима с такими социально-значимыми заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, алиментарное ожирение и метаболический синдром. В общей популяции распространенность ХБП достигает 13,4%, число пациентов, получающих ЗПТ, 8,1%; и ежегодный прирост пациентов с ХБП 5 стадии 10,9–11,2% [90]. Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения достигает 30–45% [91]; более 463 млн человек во всем мире страдают сахарным диабетом [92]. Согласно отчету ВОЗ, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела, из них свыше 650 млн страдали ожирением [93]. Стоит отметить, что в 2020 году прирост продаж в РФ и-АПФ составил 18%, противовоспалительных и противоревматических препаратов – 14%, половых гормонов и продуктов с аналогичным действием – 6%, психоаналептиков – 5% [94]. Таким образом, распространенность наиболее изученных факторов риска, влияющих на синтез и секрецию половых гормонов и ассоциированных с развитием гипогонадизма, ежегодно растет.

Нарушение синтеза и секреции половых гормонов у мужчин старшей возрастной группы является актуальной медико-социальной проблемой, затрагивающей все аспекты жизни и здоровья человека. Увеличение продолжительности жизни и общее старение общества привело к тому, что течение основной патологии осложняют, в том числе, малоизученные факторы риска, играющие важную роль в комплексной стратегии ведения

пациента с заболеванием почек. Типичный портрет мужчины с вторичным гипогонадизмом на фоне ХБП5 представлен мультиморбидным пациентом в возрасте старше 60 лет, наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета, избыточной массы тела или ожирения, получающего в схеме лечения и-АПФ и/или АРА II, а также применяющего нестероидные противовоспалительные препараты. Такое сочетание заболеваний и применяемых лекарственных средств, наряду с гипогонадизмом, повышает число неспецифичных симптомов и жалоб пациентов, страдающих ХБП 3–5 стадии. Подобная клиническая ситуация нередко встречается в практике врача-нефролога и требует комплексного персонифицированного подхода к ведению таких пациентов.

Представленные в статье данные позволяют предположить, что биохимический гипогонадизм у пациентов старшей возрастной группы с ХБП 3–5 стадии широко распространен, прогрессирует по мере снижения почечной функции и увеличения продолжительности ГД-терапии. Однако данных о том, что ГД является независимым фактором риска развития и прогрессирования гипогонадизма у мужчин, недостаточно, это представляет исследовательский интерес. Вместе с тем, среди мужчин с ХБП5Д распространенность гипогонадизма выше, чем у пациентов, получающих ПД или реципиентов почечного трансплантата. Кроме того, общая и сердечно-сосудистая смертность среди мужчин с ХБП 3–5 стадии достоверно выше при более низких значениях эндогенного тестостерона в сыворотке крови (3,47–10,5 нмоль/л). Снижение концентрации эндогенного тестостерона является самостоятельным фактором риска снижения СКФ, появления и нарастания альбуминурии, в частности, в популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Рассматривать относительный и абсолютный гипогонадизм исключительно с позиции уровня эндогенного тестостерона и отрыва от клинической картины недостаточно. Обсуждаемая проблема гораздо сложнее, чем только нарушение его синтеза, и затрагивает не только широкий спектр биохимических процессов, но и метаболизм в целом. Повышение ЛГ и ФСГ, ускорение синтеза и секреции ингибина, повышение уровня ГСПГ, гиперэстрогемия у пациентов с ХБП старшей возрастной группы – это единый патогенетический механизм, при котором нарушение синтеза тестостерона происходит на уровне первой реакции превращения ХСл в прегненолон. Повышенный уровень ЛГ по механизму обратной связи приводит к тому, что свободный тестостерон под дей-

ствием ароматазы превращается в эстрадиол (Е2) для ингибирования ЛГ. В то же время, гиперпродукция ФСГ приводит к повышенной выработке ГСПГ в клетках Сертоли, конкурентно блокирующего свободный тестостерон в сыворотке крови.

Мы оставили за рамками настоящего обзора симптоматику гипогонадизма, а также ряд клинических вопросов, связанных с ухудшением соматического и психического здоровья мужчин, страдающих ХБП, на фоне изменения баланса половых гормонов. Эта тема, а также медикаментозные подходы к коррекции гипогонадизма у мужчин с ХБП старшей возрастной группы требуют отдельного обсуждения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биохимический гипогонадизм у мужчин старшей возрастной группы ассоциируется со снижением фильтрационной способности почек. Наиболее выраженное снижение уровня эндогенного тестостерона наблюдается у мужчин с ХБП5, а начало ЗПТ методом ГД способствует прогрессированию гипогонадизма. Снижение концентрации эндогенного тестостерона у пациентов с ХБП ассоциировано с повышением риска общей и сердечно-сосудистой смерти. Максимальные значения риска смерти с поправкой на другие факторы риска при ХБП 3–4 стадий наблюдались при уровне общего тестостерона 3,47–10,5 нмоль/л. Такие факторы, как хронические неинфекционные заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ХБП), а также метаболический синдром, ожирение, пожилой возраст и другие, наряду с их фармакологической коррекцией, обладают потенцирующим эффектом в отношении развития и прогрессирования гипогонадизма и требуют учета при индивидуализации подходов в ведении этой группы больных.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Singh AK, Blackorby A, Cizman B, Carroll K, Cobitz AR, Davies R, Jha V, Johansen KL, Lopes RD, Kler L, Macdougall IC, McMurray JJV, Meadowcroft AM, Obrador GT, Perkovic V, Solomon S, Wanner C, Waikar SS, Wheeler DC, Wiecek A. Study design and baseline characteristics of patients on dialysis in the ASCEND-D trial. *Nephrol Dial Transplant* 2022 Apr 25;37(5):960–972. doi: 10.1093/ndt/gfab065. PMID: 33744933; PMCID: PMC9035347
2. Fu EL, Evans M, Carrero JJ, Putter H, Clase CM, Caskey FJ, Szymczak M, Torino C, Chesnaye NC, Jager KJ, Wanner C, Dekker FW, van Diepen M. Timing of dialysis initiation to reduce mortality and cardiovascular events in advanced chronic kidney disease: nationwide cohort study. *BMJ* 2021 Nov 29;375:e066306. doi: 10.1136/bmj-2021-066306. PMID: 34844936; PMCID: PMC8628190
3. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. (Электронный ресурс.)

URL: [https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf) (дата обращения: 07.04.2022)

Chronic kidney disease (CKD). Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (Electronic resource.) URL: [https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD\\_final.pdf](https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf) (access date: 07.04.2022) (in Russ.)

4. Zhao X, Niu Q, Gan L, Hou FF, Liang X, Ni Z, Chen Y, Zhao J, Bieber B, Robinson B, Chen X, Zuo L. Baseline data report of the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Sci Rep* 2021 Jan 13;11(1):873. doi: 10.1038/s41598-020-79531-4. PMID: 33441625; PMCID: PMC7806992

5. <https://www.dopps.org>

6. Darius A. Paduch, Robert E. Brannigan, Eugene F. Fuchs, Edward D. Kim, Joel L. Marmar, Jay I. Sandlow. The Laboratory Diagnosis of Testosterone Deficiency. 2013 American Urological Association Education and Research, Inc

7. Chougnet CA, Thacker RI, Shehata HM, Hennies CM, Lehn MA, Lages CS et al. Loss of phagocytic and antigen cross-presenting capacity in aging dendritic cells is associated with mitochondrial dysfunction. *J Immunol* 2015;195(6):2624–2632. doi: 10.4049/jimmunol.1501006

8. Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol* 2015;294(2):102–110. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.002

9. Miller JP, Cancro MP. B cells and aging: balancing the homeostatic equation. *Exp Gerontol* 2007;42(5):396–399. doi: 10.1016/j.exger.2007.01.010

10. Canan CH, Gokhale NS, Carruthers B, Lafuse WP, Schlesinger LS, Torrelles JB et al. Characterization of lung inflammation and its impact on macrophage function in aging. *J Leukoc Biol* 2014;96(3):473–480. doi: 10.1189/jlb.4A0214-093RR

11. Nasimeh Yazdani, Stacy Matthews Branch. Daily subcutaneous testosterone for management of testosterone deficiency. *Front Biosci (Elite Ed)* 2018;10(2):334–343. <https://doi.org/10.2741/E825>

12. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Testosterone deficiency in the aging male. *Ther Adv Urol* 2016;8(1):47–60

13. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ. Урология: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР- Медиа, М., 2014; 51

Glybochko PV, Alyaev YuG. Urology: textbook. 3rd ed., GEOTAR- Media, M., 2014;51

14. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol* 2011 Nov;165(5):687–701. doi: 10.1530/EJE-11-0447

15. Blaya R, Thomaz LD, Guilhermano F, Paludo Ade O, Rhoden L, Halmenschlager G, Rhoden EL. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. *Aging Male* 2016 Jun;19(2):85–89. doi: 10.3109/13685538.2016.1154523. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26961662

16. Cunningham GR. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J Androl* 2015 Mar-Apr;17(2):192–196. doi: 10.4103/1008-682X.148068. PMID: 25652634; PMCID: PMC4650473

17. Afilalo J. Androgen deficiency as a biological determinant of frailty: hope or hype? *J Am Geriatr Soc* 2014 Jun;62(6):1174–1178. doi: 10.1111/jgs.12835

18. Eichholzer M, Barbir A, Basaria S, Dobs AS, Feinleib M, Guallar E, Menke A, Nelson WG, Rifai N, Platz EA, Rohrmann S. Serum sex steroid hormones and frailty in older American men of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Aging Male* 2012 Dec;15(4):208–215. doi: 10.3109/13685538.2012.705366

19. Kische H, Pieper L, Venz J, Klotsche J et al. Longitudinal change instead of baseline testosterone predicts depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2018;89:7–12. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.013

20. Гасанов МЗ. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. *Нефрология* 2021;25(1):47–58. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58/>

Gasanov MZ. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):47–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58/>

[doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58](https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58)

21. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian J Androl* 2015 Mar-Apr;17(2):177–186. doi: 10.4103/1008-682X.143317

22. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, Han TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Huhtaniemi IT, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Apr;95(4):1810–1818. doi: 10.1210/jc.2009-1796

23. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 May;76(5):1140–1146. doi: 10.1210/jcem.76.5.8496304

24. Kim S, Kwon H, Park JH, Cho B, Kim D, Oh SW, Lee CM, Choi HC. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2012;12:69; PMID:22691278; <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-69>

25. Karagiannis A, Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *Eur J Endocrinol/Euro Federat Endocrine Soc* 2005;152:501–513. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01886>

26. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E284–294; <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00334.2001>

27. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Giwercman A, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1810–1818; <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1796>

28. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, Fabbri A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Oct;84(10):3673–3680. doi: 10.1210/jcem.84.10.6082

29. Albu A, Barbu CG, Antonie L, Vladareanu F, Fica S. Risk factors associated with hypogonadism in beta-thalassemia major patients: predictors for a frequent complication of a rare disease. *Postgraduate Med* 2014;126:121–127. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.09.2806>

30. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Investigat* 2016;39:837–847. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0451-7>

31. Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, Follo C, Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics* 2011;74(11):2313–2233. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.005

32. Verschoor CP, Johnstone J, Millar J, Parsons R, Lelic A, Loeb M et al. Alterations to the frequency and function of peripheral blood monocytes and associations with chronic disease in the advanced-age, frail elderly. *PLoS One* 2014;9(8):e104522. doi: 10.1371/journal.pone.0104522

33. Pereira LF, de Souza AP, Borges TJ, Bonorino C. Impaired in vivo CD4+ T cell expansion and differentiation in aged mice is not solely due to T cell defects: decreased stimulation by aged dendritic cells. *Mech Ageing Dev* 2011;132(4):187–94. doi: 10.1016/j.mad.2011.03.005

34. Li G, Smithey MJ, Rudd BD, Nikolich-Zugich J. Age-associated alterations in CD8alpha+ dendritic cells impair CD8 T-cell expansion in response to an intracellular bacterium. *Aging Cell* 2012;11(6):968–977. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00867.x

35. Decarli MC, Rochira V. Aging and sex hormones in males. *Virulence* 2017 Jul 4;8(5):545–570. doi: 10.1080/21505594.2016.1259053

36. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, Vellas B, Baumgartner RN, Garry PJ. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-

stimulating hormone in healthy older men. *Metabol Clin Exp* 1997; 46:410-3; [https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90057-3](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90057-3)

37. Stone JL, Norris AH. Activities and attitudes of participants in the Baltimore longitudinal study. *J Gerontol* 1966; 21:575-580; PMID:5918312; <https://doi.org/10.1093/geronj/21.4.575>

38. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991;73:1016-1025. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-5-1016>

39. Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB, McKinlay JB. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol* 2005;62:64-73. PMID:15638872; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02174.x>

40. Cawthon PM, Shahnazari M, Orwoll ES, Lane NE. Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016 Feb;8(1):15-27. doi: 10.1177/1759720X15621227

41. Lee DM, O'Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, Pendleton N, Tajar A, Bartfai G, Casanueva F, Forti G et al. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. *Int J Androl* 2009;32:11-24; PMID:18328041; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2008.00879.x>

42. Lee DM, Pye SR, Tajar A, O'Neill TW, Finn JD, Boonen S, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A et al. Cohort profile: the European male ageing study. *Int J Epidemiol* 2013; 42:391-401; PMID:22314965; <https://doi.org/10.1093/ije/dyr234>

43. Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Min Res: Off J Am Soc Bone Min Res* 1997;12:1833-1843; <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.11.1833>

44. Barrett-Connor E. The Rancho Bernardo Study: 40 years studying why women have less heart disease than men and how diabetes modifies women's usual cardiac protection. *Global heart* 2013;8. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.12.002>

45. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Ling SM, Metter EJ, Artoni A, Carassale L, Cazzato A, Ceresini G et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Int Med* 2007;167:2249-2254. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.20.2249>

46. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Paolisso G, Giumelli C, Luci M, Najjar SS, Metter EJ et al. Estradiol and metabolic syndrome in older Italian men: the InCHIANTI Study. *J Androl* 2010;31:155-162. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.006098>

47. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Ble A, Egan J, Paolisso G, Najjar S, Jeffrey Metter E, et al. Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54:1832-1838. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00963.x>

48. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F, Bandinelli S, Metter EJ, Guralnik JM, Basaria S, Cattabiani C, Luci M, Dall'Aglia E et al. Gonadal status and physical performance in older men. *Ageing Male: Off J Int Soc Study Aging Male* 2011;14:42-47. <https://doi.org/10.3109/13685538.2010.518179>

49. Maggio M, Cattabiani C, Lauretani F, Artoni A, Bandinelli S, Schiavi G, Vignali A, Volpi R, Ceresini G, Lippi G, et al.. The relationship between sex hormones, sex hormone binding globulin and peripheral artery disease in older persons. *Atherosclerosis* 2012;225:469-474. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.014>

50. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998;147:750-754; <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009519>

51. Hsu B, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, Le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM, Handelsman DJ. Longitudinal and cross-sectional relationships of circulating reproductive hormone levels to self-rated health and health-related quality of

life in community-dwelling older men. *J Clin Endocrinol Metabol* 2014; 99:1638-1647; <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3984>

52. Antonio L, Wu FC, O'Neill TW, Pye SR, Ahern TB, Laurent MR, Huhtaniemi IT, Lean ME, Keevil BG, Rastrelli G, Forti G, Bartfai G, Casanueva FF, Kula K, Punab M, Giwercman A, Claessens F, Decallonne B, Vanderschueren D; European Male Ageing Study Study Group. Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 Jul;101(7):2647-2657. doi: 10.1210/jc.2015-4106

53. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, et al.. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Ageing Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metabol* 2012;97:1508-1516; <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>

54. Fabbri E, An Y, Gonzalez-Freire M, Zoli M, Maggio M, Studenski SA, Egan JM, Chia CW, Ferrucci L. Bioavailable Testosterone Linearly Declines Over A Wide Age Spectrum in Men and Women From The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016 Sep;71(9):1202-1209. doi: 10.1093/gerona/glw021

55. Snyder PJ. Hypogonadism in elderly men-what to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 2004;350:440-442; PMID:14749451; <https://doi.org/10.1056/NEJMp038207>

56. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:557-579; PMID:24054931; <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.05.002>

57. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am J Epidemiol* 1997;146:609-617. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009326>

58. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Francomano D, Aversa A, Hackett GI, Ferri S, Sforza A, Maggi M. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol* 2016 Jun;41(2):196-210

59. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363:123-135; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911101>

60. Wu FC, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, et al.. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93:2737-2745. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1972>

61. Rastrelli G, Carter EL, Ahern T, Finn JD, Antonio L, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, Keevil B et al. Development of and recovery from secondary hypogonadism in aging Men: prospective results from the EMAS. *J Clin Endocrinol Metabol* 2015; 100:3172-3182. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1571>

62. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Francomano D, Aversa A, Hackett GI, Ferri S, Sforza A, Maggi M. Is late-onset hypogonadotropic hypogonadism a specific age-dependent disease, or merely an epiphenomenon caused by accumulating disease-burden? *Minerva Endocrinol* 2016 Jun;41(2):196-210. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26883937

63. Snyder G, Shoskes DA. Hypogonadism and testosterone replacement therapy in end-stage renal disease (ESRD) and transplant patients. *Transl Androl Urol* 2016 Dec;5(6):885-889. doi: 10.21037/tau.2016.08.01

64. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, Thompson DJ, Wood AR, Mahajan A, Beaumont RN, Wittemans L, Martin S, Busch AS, Erzurumluoglu AM, Hollis B, O'Mara TA; Endometrial Cancer Association Consortium, McCarthy MI, Langenberg C, Easton DF, Wareham NJ, Burgess S, Murray A, Ong KK, Frayling TM, Perry JRB. Using human genetics to understand the disease impacts of testoster-

one in men and women. *Nat Med* 2020 Feb;26(2):252–258. doi: 10.1038/s41591-020-0751-5

65. Zhao JV, Schooling CM. The role of testosterone in chronic kidney disease and kidney function in men and women: a bidirectional Mendelian randomization study in the UK Biobank. *BMC Med* 2020 Jun 4;18(1):122. doi: 10.1186/s12916-020-01594-x

66. Mintzes B. The marketing of testosterone treatments for age-related low testosterone or 'Low T' Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2018;25:224–230. doi: 10.1097/MED.0000000000000412

67. Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol* 2012;77:755–763. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04432.x

68. Moran LJ, Brinkworth GD, Martin S, Wycherley TP, Stuckey B, Lutze J, et al. Long-term effects of a randomised controlled trial comparing high protein or high carbohydrate weight loss diets on testosterone, SHBG, erectile and urinary function in overweight and obese men. *PLoS One* 2016;11:e0161297. doi: 10.1371/journal.pone.0161297

69. Hylander B, Lehtihet M. Testosterone and gonadotropins but not SHBG vary with CKD stages in young and middle aged men. *Basic Clin Androl* 2015 Dec 2;25:9. doi: 10.1186/s12610-015-0027-y

70. Yi S, Selvin E, Rohrmann S, Basaria S, Menke A, Rifai N, Guallar E, Platz EA, Astor B. Endogenous sex steroid hormones and measures of chronic kidney disease (CKD) in a nationally representative sample of men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):246–252. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03455.x. Epub 2008 Oct 21

71. Yi S, Selvin E, Rohrmann S, Basaria S, Menke A, Rifai N, Guallar E, Platz EA, Astor B. Endogenous sex steroid hormones and measures of chronic kidney disease (CKD) in a nationally representative sample of men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Aug;71(2):246–252. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03455.x

72. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, Amanollahi Soudmand S, Behboudi-Gandevani S, Sabet Z, Azizi F. Low serum testosterone levels and the incidence of chronic kidney disease among male adults: A prospective population-based study. *Andrology* 2020 May;8(3):575–582. doi: 10.1111/andr.12728

73. Kurita N, Horie S, Yamazaki S, Otani K, Sekiguchi M, Onishi Y, Takegami M, Ono R, Konno S, Kikuchi S, Fukuhara S. Low Testosterone Levels and Reduced Kidney Function in Japanese Adult Men: The Locomotive Syndrome and Health Outcome in Aizu Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc* 2016 Apr 1;17(4):371. e1-6. doi: 10.1016/j.jamda.2016.01.011

74. Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: is there a link? *Nefrologia* 2013;33(2):181–187. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11710

75. Maric C, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Groop PH, FinnDiane Study Group. Association between testosterone, estradiol and sex hormone binding globulin levels in men with type 1 diabetes with nephropathy. *Steroids* 2010 Nov;75(11):772–778. doi: 10.1016/j.steroids.2010.01.011

76. Oueslati I, Ounissi M, Talbi E, Azaiez S, Bacha MM, Ben Abdallah T. Prevalence and risk factors of hypogonadism in men with chronic renal failure. *Tunis Med* 2020 Feb;98(2):138–143

77. Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P, McKinnon G, Foley RN, Waldek S, O'Donoghue DJ, Kalra PA. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J* 2006 Oct;82(972):693–696. doi: 10.1136/pgmj.2006.045963

78. Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S, Schold JD, Nally JV Jr, Shoskes DA. Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3–4. *Am J Kidney Dis* 2014 Sep;64(3):367–374. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.03.010

79. Prem AR, Puneekar SV, Kalpana M, Kelkar AR, Acharya VN. Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation. *Brit J Urol* 1996;78:635–638; PMID:8944524; https://doi.org/ 10.1046/j.1464-410X.1996.14624.x

80. Гасанов МЗ, Коломыйцева МН, Батюшин ММ. Роль уремической интоксикации в развитии сердечно-сосудистого

ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек 3А–5Д стадий. *Архивъ внутренней медицины* 2021; 11(5): 370–379. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379

Gasanov MZ, Kolomyitseva MN, Batyushin MM. The role of uremic intoxication in the development of cardiovascular remodeling in patients with chronic kidney disease stages 3A–5D. *Archive of Internal Medicine* 2021;11(5):370–379. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379

81. Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Nov;27(11):4030–4041. doi: 10.1093/ndt/gfs383

82. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? *Trends Endocrinol Metab* 2010 Aug;21(8):496–503. doi: 10.1016/j.tem.2010.03.002

83. Cigarrán S, Coronel F, Florit E, Calviño J, Villa J, Gonzalez Tabares L, Herrero JA, Carrero JJ. Testosterone deficiency in dialysis patients: Difference between dialysis techniques. *Nefrologia* 2017 Sep-Oct;37(5):526–530. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2017.03.014. PMID: 28946965

84. Гасанов МЗ, Панченко МГ, Батюшин ММ, Гареев РР, Перфильева АА. Особенности когнитивных нарушений у больных с саркопенией на фоне хронической болезни почек 3А–5Д стадий: биологическое значение эндотелиальной синтазы оксида азота. *Нефрология* 2021;25(5):83–91. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-83-91

Gasanov MZ, Panchenko MG, Batyushin MM, Gareev RR, Perfilieva AA. Features of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease stages 3A–5D: biological value of endothelial nitric oxide synthase. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):83–91. (In Russ.) https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-5-83-91

85. Wu HC, Lee LC, Wang WJ. The association between serum testosterone and mortality among elderly men on hemodialysis. *J Clin Lab Anal* 2018 Jun;32(5):e22394. doi: 10.1002/jcla.22394

86. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, Bárány P, Heimbürger O, Stenvinkel P. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Jan;26(1):184–190. doi: 10.1093/ndt/gfq397

87. Dunkel L, Raivio T, Laine J, Holmberg C. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997 Mar;51(3):777–784. doi: 10.1038/ki.1997.109

88. Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Mar;17(3):368–371. doi: 10.1093/ndt/17.3.368

89. Thirumavalavan N, Wilken NA, Ramasamy R. Hypogonadism and renal failure: An update. *Indian J Urol* 2015 Apr-Jun;31(2):89–93. doi: 10.4103/0970-1591.154297

90. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765

91. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014; 13(6):4–11

92. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет* 2021;24(3):204–221. https://doi.org/10.14341/DM12759

Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus* 2021;24(3):204–221. (In Russ.) https://doi.org/10.14341/DM12759

93. WHO (2020), Obesity and overweight, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

94. www.alpharm.ru

**Сведения об авторах:**

Литвинов Александр Сергеевич, канд. мед. наук  
362047, Россия, г. Владикавказ, ул. Морских Пехотинцев,  
д. 15 «Б». Общество с ограниченной ответственностью «Бал-  
тийская Медицинская Компания» филиал по г. Владикавказ,  
ведущий научный специалист; заместитель генерального ди-  
ректора по медицинской части. Партнерство с ограниченной  
ответственностью «MetacoLLP», г. Лондон, Великобритания.  
Тел.: 8(918)114-27-12; e-mail: dirge@yandex.ru. ORCID: 0000-  
0001-5251-145X

Кухтина Алина Алексеевна  
115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4. Государ-  
ственное бюджетное учреждение здравоохранения города  
Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юди-  
на Департамента здравоохранения города Москвы» ГБУЗ  
«ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» отделение нефрологии, врач-  
нефролог. Тел.: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru.  
ORCID: 0000-0001-5963-6634

Кузнецова Юлия Витальевна, студентка  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский  
университет» Минздрава России. Тел.: +79043483843, e-mail:  
ul.kuznetsova04@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5740-3009

Хатламаджиян Вячеслав Владимирович, студент  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский  
университет» Минздрава России. Тел.: +79185316388, e-mail:  
vyachik77777@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8217-0091

Рябоконева Татьяна Юрьевна, студентка  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский,  
д. 29. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицин-  
ский университет» Минздрава России. Тел.: +79996942124,  
e-mail: tanya.ryabokoneva13@gmail.com, ORCID: 0000-0001-  
6850-5118

**About the authors:**

Alexander S. Litvinov, MD, PhD  
Affiliations: 362047, Russia, Vladikavkaz, st. Morskih Pe-  
hotincev, 15 «B». Limited liability Company «Baltic Medical  
center». Limited liability Partnership «Metaco LLP», London,  
United Kingdom. Leading Scientific Specialist, researcher; De-  
puty Medical Director. Phone: 8(918)114-27-12; e-mail: dirge@  
yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5251-145X

Alina A. Kukhtina, resident

Affiliations: 115446, Russia, Moscow, 4 Kolomensky st. Mos-  
cow state clinical hospital named after S. S. Yudin, department of  
nephrology. Phone: 8(903)624-77-28; e-mail: dr.alina.a@mail.ru.  
ORCID: 0000-0001-5963-6634

Yulia V. Kuznetsova, student

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan-  
sky Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University». Phone:  
+79043483843, e-mail: ul.kuznetsova04@mail.ru, ORCID:  
0000-0002-5740-3009

Vyacheslav V. Khatlamadzhian, student

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan-  
sky Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University». Phone:  
+79185316388, e-mail: vyachik77777@yandex.ru, ORCID:  
0000-0002-8217-0091

Tatyana Yu. Ryabokoneva, student

Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhich-  
evansky Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University». Phone:  
+79996942124, e-mail: tanya.ryabokoneva13@gmail.  
com, ORCID: 0000-0001-6850-5118

**Вклад авторов:** Литвинов А.С.: дизайн, сбор и обработка ма-  
териала, написание текста статьи; Кухтина А.А.: редактирова-  
ние текста и утверждение финального варианта статьи; Кузне-  
цова Ю.В.: редактирование текста и утверждение финального  
варианта статьи; Хатламаджиян В.В.: редактирование текста  
и утверждение финального варианта статьи; Рябоконева Т.Ю.:  
редактирование текста и утверждение финального варианта  
статьи.

**Author contributions:** Litvinov A.S.: design, collection and  
processing of material, writing of the text of the article; Kukhtina  
A.A.: text editing and approval of the final version of the article;  
Kuznetsova Yu.V.: text editing and approval of the final version of  
the article; Khatlamadzhian V.V.: text editing and approval of the  
final version of the article; Ryabokoneva T.Yu.: text editing and  
approval of the final version of the article.

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

Статья поступила в редакцию 17.09.2022;  
одобрена после рецензирования 18.01.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 17.09.2022;  
approved after reviewing 18.01.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

© А.А. Степанова, Н.Д. Савенкова, 2023  
УДК [616-003.821-021.5.001.33]-092-07-08

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-23-31  
EDN: BDGFNW

## ВТОРИЧНЫЙ АА-АМИЛОИДОЗ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ И ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Арина Александровна Степанова<sup>1,✉</sup>, Надежда Дмитриевна Савенкова<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> ariwka@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-9120>

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

### РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены сведения о современной номенклатуре и классификации амилоидоза, особенностях этиологии, патогенеза, течения, диагностики и лечения системного вторичного АА-амилоидоза у детей и взрослых пациентов. Среди системных форм амилоидоза вторичный АА-амилоидоз составляет 40–60 % случаев. Приведены данные литературы об особенностях развития вторичного АА-амилоидоза при семейной средиземноморской лихорадке (периодической болезни) вследствие гомозиготной или гетерозиготной мутации гена MEFV у детей.

**Ключевые слова:** АА-амилоидоз, классификация, этиология, патогенез, диагностика, лечение, семейная средиземноморская лихорадка

**Для цитирования:** Степанова А.А., Савенкова Н.Д. Вторичный АА-амилоидоз у педиатрических и взрослых пациентов: классификация, этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Нефрология* 2023;27(3):23-31. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-23-31. EDN: BDGFNW

## SECONDARY AA-AMYLOIDOSIS IN PEDIATRIC AND ADULT PATIENTS: CLASSIFICATION, ETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT

Arina A. Stepanova<sup>1,✉</sup>, Nadezhda D. Savenkova<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Ministry of Healthcare of the Russian Federation Saint Petersburg State pediatric medical university, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup> ariwka@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-9120>

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

### ABSTRACT

The literature review summarizes information about the current nomenclature and classification of amyloidosis, the features of the etiology, pathogenesis, course, diagnosis and treatment of systemic secondary AA-amyloidosis in children and adult patients. Among the systemic forms of amyloidosis, secondary AA-amyloidosis accounts for 40–60 % of cases. The literature data on the features of the development of secondary AA-amyloidosis in familial Mediterranean fever (periodic illness) due to homozygous or heterozygous mutation of the MEFV gene in children are presented.

**Keywords:** AA-amyloidosis, classification, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, familial Mediterranean fever

**For citation:** Stepanova A.A., Savenkova N.D. Secondary AA-amyloidosis in pediatric and adult patients: classification, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3): 23-31. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-23-31. EDN: BDGFNW

### Современные представления об амилоидозе

Актуальность проблемы обусловлена особенностями развития, течения, исхода и стратегии терапии вторичного АА-амилоидоза и амилоидной нефропатии у детей и взрослых пациентов. Амилоидоз характеризуется преимущественно внеклеточным отложением в тканях нерастворимого гли-

копротеина фибриллярной структуры – амилоида, который образуется из глобулярных растворимых белков-предшественников, подвергающихся некорректному свёртыванию и агрегирующих в нерастворимые фибриллы. Амилоид нарушает нормальную функцию окружающих тканей, приводя к их сдавлению и атрофии [1–4]. В клинической си-

стематике амилоидоза выделяют системные (генерализованные) и локальные формы [1, 4]. При локальном амилоидозе амилоидные фибриллы синтезируются из белков, продуцируемых клетками в месте отложения амилоида, при системной форме амилоидоза фибриллы амилоида откладываются в различных тканях на фоне системной циркуляции после локальной продукции [4].

В настоящее время 36 белков идентифицированы как амилоидогенные для человека. Исключительно локальные отложения амилоида связаны с 22 типами белков, 18 типов белков связаны с развитием системного амилоидоза, как минимум, 3 типа белков (прежде всего AL/АН, ATTR и Aβ2M амилоидоз) могут являться основой как локальных, так и системных отложений амилоида [2, 4].

В истории изучения актуальной проблемы постоянно совершенствуются классификации амилоидоза. Ранее были предложены различные описательные классификации, основанные на особенностях распределения отложений амилоида в тканях и клиники заболевания. Большинство классифика-

ций включали первичный (идиопатический) амилоидоз и вторичный амилоидоз, связанный с хроническими воспалительными процессами [1].

Современная классификация амилоидоза основана на типе специфического фибриллярного белка амилоида и характере соответствующего плазменного белка-предшественника, формирующего депозиты в тканях (таблица). Различные типы амилоидоза выделяют в зависимости от варианта сывороточного предшественника [2, 5].

В номенклатуре типов амилоида первой буквой является прописная буква А, обозначающая слово «амилоид», за ней следует обозначение типа фибриллярного белка амилоида: А (А-протеин), L (лёгкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин) и т.д. [2, 4]. После названия белка может быть указана его дополнительная спецификация, например, ATTRwt или ATTRv, где wt – wildtype (дикий тип) и v – variant (вариант). При наличии сведений о типе мутации гена протеина обозначение конкретной мутации может заменить variant (v), например ATTRV30M [2].

Таблица / Table

**Классификация амилоидоза по М.М. Picken (2020) [4]****Classification of amyloidosis, by M.M. Picken (2020) [4]**

| Белок амилоида                           | Белок-предшественник                                                                                               | Системный (С) и/или локальный (Л) | Врождённый (В) / приобретённый (П) | Органы-мишени                                                                      |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| AL                                       | Легкие цепи иммуноглобулинов                                                                                       | С, Л                              | В, П                               | Все органы, обычно кроме ЦНС*                                                      |
| АН                                       | Тяжёлые цепи иммуноглобулинов                                                                                      | С, Л                              | П                                  | Все органы, кроме ЦНС                                                              |
| AA                                       | (Аpo) SAA ( <i>serum amyloid A</i> )                                                                               | С                                 | П                                  | Все органы, кроме ЦНС                                                              |
| ALECT2                                   | Лейкоцитарный хемотаксический фактор -2                                                                            | С                                 | П                                  | Преимущественно почки, печень                                                      |
| ATTRv                                    | Транстиретин, варианты                                                                                             | С                                 | П                                  | ПНС**, ВНС***, сердце, глаза                                                       |
| AFib                                     | Фибриноген А α цепь                                                                                                | С                                 | В                                  | Преимущественно почки                                                              |
| AApoAI<br>AApoAII<br>AApoCII<br>AApoCIII | Аполипопротеины A-I, A-II, C-II, C-III                                                                             | С                                 | В                                  | Почки во всех вариантах<br>AApoAI, также сердце, печень, ПНС, яички, гортань, кожа |
| ALys                                     | Лизоцим, варианты                                                                                                  | С                                 | В                                  | Почки                                                                              |
| AGel                                     | Гелсолин, варианты                                                                                                 | С                                 | В                                  | ПНС, роговица, почки, сердце                                                       |
| Aβ2Mv                                    | β <sub>2</sub> -микроглобулин, вариант                                                                             | С                                 | П                                  | ВНС                                                                                |
| ATTRwt                                   | Транстиретин, дикий тип                                                                                            | С                                 | П                                  | Почки, мозговое вещество, системный                                                |
| AApoAIV                                  | Аполипопротеин A-IV, дикий тип                                                                                     | С                                 | П                                  | Почки                                                                              |
| ASem1                                    | Семеногелин 1, дикий тип                                                                                           | Л                                 | П                                  | Семенные пузырьки                                                                  |
| Aβ2M                                     | β <sub>2</sub> -микроглобулин, дикий тип, ятрогенный (диализ)                                                      | С                                 | П                                  | Костно-мышечная система                                                            |
| Alns                                     | Инсулин                                                                                                            | Л                                 | П                                  | Ятрогенный, местная инъекция                                                       |
| AEnf                                     | Энфурвитид                                                                                                         | Л                                 | П                                  | Ятрогенный                                                                         |
| Эндокринный                              | Различные гормоны: предсердный натрийуретический фактор, кальцитонин, островковый амилоидный полипептид, пролактин | Л                                 | П                                  | Предсердия, щитовидная железа, островки Лангерганса, гипофиз                       |
| Церебральный: Aβ                         | β-микроглобулин, дикий тип или варианты                                                                            | Л                                 | П                                  | ЦНС                                                                                |
| Церебральный: ABri, ACys, APrP           | ABriPP, Цистатин С, прионовый белок                                                                                | Л                                 | В                                  | ЦНС                                                                                |
| Другие                                   | Различные варианты                                                                                                 | Л                                 | П                                  | Кожа, аорта, роговица                                                              |

\* Центральная нервная система, \*\* периферическая нервная система, \*\*\* вегетативная нервная система.

В литературе встречаются термины «наследственный амилоидоз» и «семейный амилоидоз». В соответствии с рекомендациями номенклатурного комитета Международного общества амилоидоза, данные понятия имеют принципиально разное значение. Термин «наследственный амилоидоз» следует применять, когда имеется мутация в гене фибриллярного белка, являющегося предшественником амилоида, например, ATTR-, ALys- или AFib-амилоидоз. Термин «семейный амилоидоз» возможно использовать, когда синдром возникает в семье из-за мутаций в генах, экспрессирующих неамилоидные белки, например при AA-амилоидозе [5].

Диагностика амилоидоза основывается на обнаружении тканевых отложений специфического белка амилоида при изучении материала, полученного при биопсии тканей [5, 6]. Окрашивание конго красным в поляризованном свете является золотым стандартом диагностики амилоидоза независимо от типа белка, следующий этап диагностики включает в себя идентификацию конкретного типа амилоидного протеина – «типирование амилоида»,

имеющую принципиальное значение для выбора тактики терапии [7].

### Особенности этиопатогенеза AA-амилоидоза

Среди системных форм амилоидоза одной из наиболее актуальных проблем является вторичный AA-амилоидоз, частота которого в общей структуре форм амилоидоза составляет до 40–60 % случаев [8].

Ведущее значение в патогенезе AA-амилоидоза имеет сывороточный белок-предшественник SAA – белок острой фазы, относящийся к альфа-глобулинам, синтезируемый в гепатоцитах печени и обладающий амилоидогенными свойствами. Белок фибрилл амилоида при AA-амилоидозе образуется макрофагами из SAA-белка в результате его неполного расщепления [2, 5, 9]. На рисунке представлены основные механизмы амилоидогенеза при AA-амилоидозе [составлено по 10].

Сывороточный амилоид A, SAA, реагирующий острой фазой, представляет собой полиморфный аполипопротеин, кодируемый семейством высокомолекулярных и тесно сцепленных генов сывороточного амилоида SAA1, SAA2 с цитогенетической локализацией на 11p15.1 [11]. Белок

синтезируется в основном гепатоцитами и регулируется воспалительными цитокинами [11]. Генотип SAA1, включая особенности его аллельного состава, рассматривается как один из существенных факторов, влияющих на амилоидогенез [12]. Отмечено, что наличие аллеля SAA1.1, а также и гомозиготность по аллелю SAA1.3 у пациентов различных этнических групп, в особенности европеоидов, ассоциированы с развитием AA-амилоидоза [13]. В норме концентрация SAA в сыворотке крови не превышает 10–15 мг/л [3, 13]. В условиях хронического воспалительного процесса под действием цитокинов фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкина-1, интерлейкина-6, а также глюкокортикоидов и липополисахаридов происходит усиленный синтез SAA, и его концентрация в крови длительное время поддерживается на высоком уровне (в 100–1000 раз выше нормы), при этом инициируется процесс образования фибрилл AA-амилоида в тканях, что приводит к развитию вторичного AA-амилоидоза [1, 3, 14]. В исследованиях отмечено, что у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, которые длительное время не получали надлежащего лечения и/или имеют рефрактерное к терапии за-

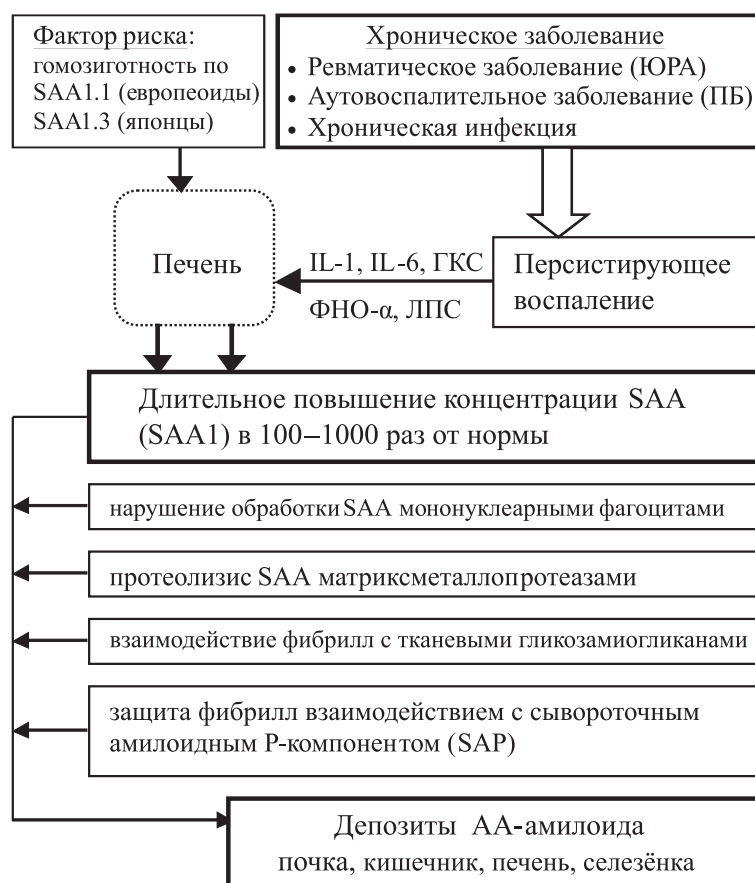


Рисунок 1. Основные звенья AA-амилоидогенеза, составлено по A.F. Brunger, H.L.A. Nienhuis, J. Johan Bijzet et al. (2020) [10].

Figure 1. The main links of AA-amyloidogenesis, compiled according to A.F. Brunger, H.L.A. Nienhuis, J. Johan Bijzet et al. (2020) [10].

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; ГКС – глюкокортикоиды; ЛПС – липополисахариды; ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; ПБ – периодическая болезнь.

болевание, существенно повышается риск развития вторичного АА-амилоидоза [10, 15]. Данные исследования В.В. Рамеева и соавт. (2021) указывают, что риск развития АА-амилоидоза связан не столько с клиническими проявлениями активности воспаления, сколько с концентрацией и амилоидогенностью белка-предшественника SAA, высокий уровень продукции которого является чувствительным маркером риска прогрессирования АА-амилоидоза, в особенности у больных с субклинической активностью воспалительного заболевания [2].

На современном этапе отмечена эволюция в этиологической структуре вторичного АА-амилоидоза [14, 16, 17]. Отмечено, что до середины XX в. наиболее распространенной причиной вторичного амилоидоза были тяжёлые хронические инфекции (туберкулез, сифилис, остеомиелит), к началу XXI века ревматоидный артрит стал доминирующей причиной заболевания (1/3 больных) [2, 10, 16]. Среди наиболее частых причин АА-амилоидоза у взрослых пациентов выделяют ревматоидный артрит и другие полиартриты (40,3%), аутовоспалительные заболевания (53,73%), среди которых моногенные (периодическая болезнь, криопиринопатии) и полигенные (анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, болезнь Стилла), хронические инфекции с субклинической активностью [10, 16]. Результаты нашего катамнестического исследования 77 детей с ювенильным ревматоидным артритом показали повышение концентрации белка SAA ( $286,3 \pm 27,2$  мг/л) в сыворотке крови в 94,8% случаев. У одной пациентки с системной формой ювенильного ревматоидного артрита и развитием нефротического синдрома с протеинурией 15 г/сут выявлена высокая концентрация в крови SAA – 828 мг/л, по результатам биопсии слизистой оболочки прямой кишки диагностирован вторичный АА-амилоидоз, подтверждена амилоидная нефропатия с протеинурией [18, 19].

В педиатрической практике одной из частых причин развития вторичного АА-амилоидоза остаётся ювенильный ревматоидный артрит, однако, в этиологической структуре вторичного амилоидоза в детском возрасте существенно возросла роль аутовоспалительных заболеваний [17, 20].

Проведённый Т. Lane и соавт. (2017) ретроспективный анализ выявленных за ближайшие 25 лет 625 клинических случаев АА-амилоидоза показал снижение частоты встречаемости ювенильного хронического артрита и существенное увеличение частоты воспалительных заболеваний неясной этиологии в структуре причин АА-амилоидоза [17]. В современной статистике причин АА-амилоидоза как у детей, так и у взрослых пациентов, возрастает

число редких воспалительных заболеваний, в патогенезе которых присутствует существенный аутовоспалительный компонент: хронический саркоидоз, болезнь Кастлемана, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), муковисцидоз [17, 21].

Вторичный АА-амилоидоз развивается у детей и подростков с семейной средиземноморской лихорадкой (периодической болезнью) вследствие мутации гена *MEFV* (MEditerranean FeVer) с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание характерно для этнических групп (армянской, турецкой, арабской, еврейской национальности) населения [22, 23].

Манифестация средиземноморской лихорадки у педиатрических пациентов в возрасте 2–18 лет характеризуется приступами фебрильной лихорадки, кожной рожеподобной сыпи на стопах, голенях и бедрах, болевого абдоминального, торакального, суставного синдромов, обусловленных воспалительными изменениями (перитонитом, плевритом, моноартритом), гематурии и/или протеинурии, продолжительностью несколько часов или суток со спонтанным разрешением приступа [22, 23]. При приступах у пациентов диагностируют лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение СРБ, фибриногена. Течение семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) – рецидивирующее, рецидивы возникают через несколько недель или лет [22, 24].

Ген *MEFV* с цитогенетической локализацией на 16p13.3 кодирует белок пирин, экспрессированный в гранулоцитах, участвующий в защитных реакциях подавления бактериальных токсинов и инактивации инфламмасом. Мутации гена *MEFV* являются причиной синтеза изменённых молекул пирина, не подавляющих активацию инфламмасом, что приводит к периодически возникающему спонтанному запуску воспалительного каскада иммунного ответа в отсутствие инфекции или аутоиммунной реакции [11, 24]. Спектр мутаций гена *MEFV* при семейной средиземноморской лихорадке представлен 29 вариантами изменений, более 90% которых локализованы в 10-м экзоне гена *MEFV*. Среди них идентифицированы 4 наиболее частые миссенс-мутации в 10 экзоне гена *MEFV* (варианты M694V, M694I, V726A, M680I), обуславливающие развитие периодической болезни в различных этнических группах [11, 25]. Выделяют два генетических типа семейной средиземноморской лихорадки: классическая семейная средиземноморская лихорадка с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызываемая гомозиготной или сложной гетерозиготной мутацией в гене *MEFV*, и семейная средиземноморская лихорадка с аутосомно-доминантным

типом наследования вследствие гетерозиготной мутации в гене *MEFV* [25, 26].

Мутация гена *MEFV* M694V является наиболее частой в преимущественно поражаемых популяциях арабов, армян, евреев и турок, и выявляется у 20–65 % пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой [11, 25, 26].

В. Вас и соавт. (2022) установили у пациентов с периодической болезнью взаимосвязь вариантов мутаций в гене *MEFV* и тяжести приступов, частоты развития АА-амилоидоза. Авторы обнаружили в группе пациентов с вариантом мутации M694V более высокую частоту обострений и развития вторичного амилоидоза по сравнению с пациентами, имеющими другие варианты мутаций гена *MEFV* [27].

В популяционных исследованиях отмечено, что мутация M694V часто встречается в популяциях с более высокой частотой системного амилоидоза, а при мутациях вариантов V726A, E148Q и R761H наблюдаются низкая частота амилоидоза, лёгкое течение семейной средиземноморской лихорадки [25, 26, 28].

По данным исследований, у пациентов с мутацией гена *MEFV* (вариант M694V) в гомозиготном состоянии в 99 % случаев отмечены тяжёлое течение средиземноморской лихорадки с ранним началом болевого абдоминального, суставного синдромов, частым развитием амилоидоза, рефрактерность к терапии колхицином [26, 28].

Исследования, проведённые в группах еврейских и арабских пациентов с периодической болезнью, выявили при мутации *MEFV* M694V в гомозиготном состоянии более тяжёлое течение приступов с суставными и почечными проявлениями, требующими более высоких доз колхицина в отличие от пациентов с вариантами гетерозиготных мутаций по M694V, V726A, M680I, E148Q или гомозиготных по V726A, M680I [11, 29, 30].

С. Grossman и соавт. (2019) [29] исследовали характеристики фенотипов 57 пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, гомозиготных по мутации M694V в гене *MEFV* в сравнении с фенотипами группы из 56 пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой с другими генотипами *MEFV*. Авторы обнаружили, что тяжесть заболевания и средняя частота приступов в год как до, так и после лечения выше в группе пациентов с гомозиготной мутацией гена *MEFV* M694V по сравнению с другими генотипами. Для пациентов с гомозиготной мутацией гена *MEFV* M694V требуется более высокая доза колхицина, необходимая для контроля симптомов, при слабом ответе на терапию колхицином [29]. По мнению ряда авторов, гомозиготный генотип мутации в гене

*MEFV* с вариантом M694V является риском развития амилоидоза при семейной средиземноморской лихорадке [11, 31]. Такой вывод сделан на основе изучения связи между развитием амилоидоза в семьях у пациентов с периодической болезнью при гомозиготной и гетерозиготной мутациях в 10-м экзоне гена *MEFV*. Выявлено развитие амилоидоза в 20 % у пациентов с гомозиготной мутацией гена *MEFV* M694V и гетерозиготной в 4,5–5 % случаев [11, 31]. Описан клинический случай выявления в семье четырёх различных мутаций гена *MEFV* в двух группах кровнородственных родителей: V726A, M694V, M680I и K695R. Трое родителей, бабушка и дедушка, являющиеся носителями двух мутировавших аллелей, не имели симптомов заболевания. Из 9 внуков со сложными гетерозиготными вариантами по двум мутациям в гене *MEFV* заболевание проявлялось только у лиц с генотипами M694V/V726A и M694V/M680I, что свидетельствует о тяжести течения варианта M694V у лиц со сходным генетическим и экологическим фоном. Однако один отец и одна бабушка, носители сложного гетерозиготного генотипа M694V/V726A, не имели симптомов, в то время как у 4 внуков, являющихся носителями того же генотипа, заболевание дебютировало в раннем возрасте, что может указывать на наличие дополнительных средовых и генетических факторов в развитии процесса [11].

Ранее существовало мнение о наследственном характере амилоидоза при семейной средиземноморской лихорадке, но после обнаружения гомозиготной и гетерозиготной мутации гена *MEFV*, кодирующего пирин, стало очевидно, что пирин не принимает участие в метаболизме SAA-белка, семейная средиземноморская лихорадка является инициирующим фактором развития вторичного АА-амилоидоза [3, 22].

С. Atoyan и соавт. (2016) в сравнительном генетическом исследовании выявили, что тяжесть периодической болезни зависела от мутаций гена *MEFV* и не связана с генотипами в локусе гена SAA1, однако, отмечено, что гомозиготность полиморфизма гена  $\alpha/\alpha$  SAA1 связана с протеинурией и амилоидозом, тогда как носительство полиморфизма гена  $\beta/\beta$  SAA1 защищает от амилоидоза, причем данное наблюдение актуально и для других воспалительных заболеваний, отличных от периодической болезни [30].

Амилоид поражает различные органы и ткани, но даже при системных формах амилоидоза существуют преимущественные зоны поражения, локализация которых зависит от происхождения и типа фибриллярного белка амилоида, например, при AL-амилоидозе выявляется преимущественное поражение сердца, языка; при АА-амилоидозе – по-

ражение почек, печени, кишечника [16]. При АА-амилоидозе почки являются основным органом-мишенью, развивающаяся амилоидная нефропатия часто оказывается единственным проявлением заболевания [14, 20].

С. Oliveira-Silva и соавт. (2022), проанализировав данные 111 пациентов с морфологически подтверждённым амилоидозом почек, установили, что АА-амилоидоз является наиболее частым типом патологии в 56,1%, AL-амилоидоз – в 25,2%, наследственные формы амилоидоза – в 6,5% [16].

В течении нефропатии, развивающейся при периодической болезни, выделялись две стадии: доамилоидная, характеризующаяся транзиторной протеинурией с сохранной функцией почек, и период амилоидоза почек, характеризующийся протеинурической, нефротической и уремической стадией [20].

Диагноз вторичного АА-амилоидоза, предполагаемый по клиническим данным, подтверждается морфологически. Наиболее достоверным методом является биопсия почки, рекомендуемая для широкого внедрения в практику ведения пациентов с ревматическими и аутовоспалительными заболеваниями с целью максимального уточнения варианта поражения, ассоциированного с основным заболеванием [1, 5, 6].

Целью терапии является уменьшение количества белков-предшественников, что позволяет замедлить прогрессирование амилоидоза. Клиническое улучшение, достигаемое с помощью лечения, включает стабилизацию или восстановление функции поражённых органов, что увеличивает продолжительность жизни больных [6].

В терапии АА-амилоидоза основной задачей является нормализация продукции белка-предшественника SAA, что достигается эффективным подавлением хронического воспалительного процесса, в том числе, с субклиническим уровнем интенсивности воспаления. Это позволяет уменьшить клинические проявления амилоидоза, предотвратить прогрессирование амилоидной нефропатии и существенно улучшить прогноз заболевания [14]. Лечение рекомендовано проводить до достижения нормализации уровня маркеров острой фазы воспаления – С-реактивного белка и SAA-белка [6, 33].

В международной клинической практике наиболее актуальным и перспективным методом профилактики и лечения вторичного АА-амилоидоза является применение генно-инженерных биологических препаратов – моноклональных антител и рекомбинантных белков, являющихся специфическими ингибиторами провоспалительных цито-

кинов интерлейкина-1 (канакинумаб, анакинра), интерлейкина-6 (тоцилизумаб), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт), имеющих важнейшее значение в иммунопатогенезе аутовоспалительных заболеваний [34–36].

При семейной средиземноморской лихорадке, включая варианты, осложнённые развитием АА-амилоидоза, препаратом выбора является колхицин. При неэффективности колхицина показано назначение ингибиторов интерлейкина-1, в частности канакинумаба, эффективность которого подтверждается рядом клинических наблюдений [6, 37]. По данным ретроспективного исследования Р.Ö. Avar Aydın и соавт. (2022) [37], среди педиатрических пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой, рефрактерных к терапии колхицином, при гомозиготной мутации M694V в гене *MEFV*, включая больных с диагностированным вторичным амилоидозом, лечение с помощью ингибиторов интерлейкина-1 анакинры и канакинумаба имеет высокую эффективность, у 75% обследованных пациентов наблюдался полный ответ с отсутствием приступов заболевания в период терапии ингибитором интерлейкина-1, у всех пациентов отмечено снижение частоты приступов в течение пятилетнего периода наблюдения.

В Российской Федерации зарегистрирован ингибитор интерлейкина-1 канакинумаб (иларис) – препарат моноклональных антител IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1 $\beta$ , разрешённый к применению у пациентов в возрасте от 2 лет. Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с интерлейкином-1 $\beta$ , нейтрализуя его биологическое действие, блокируя взаимодействие интерлейкина-1 $\beta$  с его рецепторами, индуцированную интерлейкином-1 $\beta$  активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-6 и циклооксигеназа-2. Препарат показан для коррекции заболеваний и состояний, характеризующихся гиперпродукцией интерлейкина-1 $\beta$  на местном и системном уровне. В результате терапии канакинумабом концентрация в крови лабораторных маркеров воспаления (С-реактивный белок, SAA-белок), лейкоцитов быстро достигает нормального уровня [38]. Исследование F. De Benedetti и соавт. (2018), проведённое среди 63 пациентов различных возрастных групп, минимальный возраст – 2 года, с семейной средиземноморской лихорадкой, резистентной к колхицину, показало, что терапия канакинумабом (иларис) эффективна для купирования обострения и достижения контроля со значительным снижением частоты дальнейших обострений заболевания. У более 50% пациентов лечение канакинумабом привело к снижению концентрации белка SAA в крови до уровня менее 20 мг/л, что яв-

ляется существенным фактором для предотвращения развития и прогрессирования вторичного АА-амилоидоза. Наблюдение демонстрирует хорошую переносимость препарата у пациентов всех исследуемых возрастных групп с необходимостью прекращения терапии в связи с развитием существенных побочных эффектов только у 4 пациентов [39].

Однако необходимо учитывать, что терапию канакинумабом рекомендовано начинать на как можно более ранних стадиях развития амилоидной нефропатии, когда у пациента отсутствует нарушение функции почек. Значимость данной рекомендации подтверждается серией наблюдений [36, 40]. Исследование Т. Yildirim и соавт. (2022), демонстрирует, что терапия канакинумабом у пациентов с периодической болезнью с уже нарушенной функцией почек не эффективна для снижения интенсивности протеинурии, как показателя активности амилоидной нефропатии, в отличие от больных с сохранной функцией почек, у которых на фоне применения канакинумаба отмечено уменьшение протеинурии более чем на 50% по сравнению с исходными значениями [40]. Наблюдение R. Topaloglu и соавт. (2016) выявило у педиатрических пациентов прогрессирование амилоидного поражения почечной ткани после ранее установленного уменьшения интенсивности протеинурии на фоне терапии ингибиторами интерлейкина-1 при амилоидозе, ассоциированном с аутовоспалительными заболеваниями. Авторы указывают на необходимость разработки новых стратегий терапии, нацеленных на устранение отложений амилоида в тканях [36].

Результаты исследования эффективности применения ингибитора интерлейкина-6, препарата моноклональных антител тоцилизумаба у пациентов с вторичным АА-амилоидозом при периодической болезни [41, 42] были благоприятными.

S. Ugurlu и соавт. (2017) оценили эффективность терапии тоцилизумабом у 12 пациентов с АА-амилоидозом на фоне периодической болезни, одновременно получающих колхицин; авторы отмечают, что введение в схему лечения тоцилизумаба привело к снижению интенсивности острофазового ответа и улучшению показателей функции почек у всех обследованных пациентов, также отмечено снижение частоты обострений основного заболевания [41].

У пациентов с вторичным ревматоидным АА-амилоидозом, по данным клинических исследований, длительная терапия ингибитором рецептора интерлейкина-6 тоцилизумабом приводит к выраженному снижению активности ревматоидного артрита у взрослых пациентов и ювенильного ревматоидного артрита у детей, в динамике наблюдается достоверное снижение концентрации SAA в

сыворотке крови пациентов и уменьшение интенсивности ранее диагностированной протеинурии. У ряда пациентов при морфологическом исследовании в динамике отмечается полное исчезновение отложений амилоида в тканях [34, 35, 43].

Прогноз амилоидной нефропатии при вторичном АА-амилоидозе зависит особенностей течения и ответа на терапию первичного заболевания, интенсивности продукции белка-предшественника SAA и тяжести повреждения почек как органа-мишени при АА-амилоидозе [3, 16, 17, 44].

R.C.C. Lin и соавт. (2022), проанализировав сведения о 36 морфологически подтвержденных случаях вторичного АА-амилоидоза, развившегося у пациентов при различных хронических воспалительных заболеваниях, отмечают, что наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, протеинурии и низкой скорости клубочковой фильтрации в момент постановки диагноза амилоидной нефропатии можно рассматривать как факторы риска развития терминальной почечной недостаточности [45].

Данные исследования В.В. Рамеева и соавт. (2021) демонстрируют наличие более быстрого прогрессирования амилоидной нефропатии у больных с полигенными аутовоспалительными заболеваниями (псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и др.) в отличие от пациентов с ревматоидным артритом, что, по мнению авторов, обусловлено менее широким применением при аутовоспалительных заболеваниях методов базисной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии (38,71% пациентов) до диагностики АА-амилоидоза, в то время как больные ревматоидным артритом получали базисное лечение в 55% случаев [3].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичный АА-амилоидоз у детей и взрослых с ревматическими и аутовоспалительными заболеваниями является тяжёлым осложнением с преимущественным развитием амилоидной нефропатии. Благодаря развитию новых методов терапии хронических воспалительных заболеваний, включая генно-инженерную биологическую терапию, наблюдается уменьшение частоты встречаемости АА-амилоидоза у детей, однако, при наследственных аутовоспалительных заболеваниях проблема ранней диагностики и терапии вторичного АА-амилоидоза ещё не нашла окончательного решения.

С целью оптимизации диагностики вторичного АА-амилоидоза рекомендованы мониторинг суточной протеинурии и определение концентрации белка предшественника амилоида SAA в крови у

пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, являющимися причиной развития вторичного АА-амилоидоза. Для определения активности хронического воспаления и тактики терапии показано определение концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-6 в крови при хронических аутовоспалительных заболеваниях.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641–2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020;27(4):217–222. doi: 10.1080/13506129.2020.1835263
- Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Рамеева АС, Новиков АВ, Барсук МВ. Анализ современной этиологии АА амилоидоза и оценка влияния её изменений на диагностику и подходы к лечению. *Терапевтический архив* 2021;93(6):672–678. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200851
- Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, Novikov AV, Barsuk MV. The analysis of secondary AA-amyloidosis current etiology and its influence on the approaches for diagnosis and treatment. *Terapevticheskii Arkhiv* 2021; 93(6): 672–678. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.06.200851
- Picken MM. The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta Haematol* 2020;143:322–334. doi: 10.1159/000506696
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJM et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23(4):209–213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986
- Лысенко (Козловская) ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Благова ОВ, Богданов ЭИ, Гендлин ГЕ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин фармакол тер* 2020;29(1):13–24. doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
- Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev SV, Blagova OV, Bogdanov Jel, Gendlin GE et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klin farmakol ter* 2020;29(1):13–24. (In Russ.). doi: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
- Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B et al. THAOS Investigators. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol* 2016;68(2):161–172. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596
- Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The Prevalence and management of systemic amyloidosis in western countries. *Kidney Dis (Basel)* 2016;2(1):10–19. doi: 10.1159/000444206
- Obici L, Raimondi S, Lavatelli F, Bellotti V, Merlini G. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1435–1440. doi: 10.1002/art.24735
- Brunger AF, Nienhuis HLA, Bijzet J, Hazenberg BPC. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid* 2020;27(1):1–12. doi:10.1080/13506129.2019.1693359
- OMIM, An online catalog of human genes and genetic disorders <https://www.omim.org/entry/608107?search=mefv&highlight=mefv> Ссылка активна на 03.02.2023
- Haines MS, Ramirez E, Moore KBE, Fortin JS. Revisiting misfolding propensity of serum amyloid A1: Special focus on the signal peptide region. *Biochem Biophys Rep* 2022;31:101284. doi: 10.1016/j.bbrep.2022.101284
- Wu JL, Chen YR. Signal peptide stabilizes folding and inhibits misfolding of serum amyloid A. *Protein Sci* 2022:e4485. doi: 10.1002/pro.4485
- Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Козловская ЛВ. АА-амилоидоз при аутовоспалительных заболеваниях. *Клин фармакол тер* 2021;30(4):52–61. doi 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61
- Rameev VV, Moiseev SV, Kozlovskaya LV. AA amyloidosis in autoinflammatory diseases. *Klin farmakol ter* 2021;30(4):52–61. (In Russ.) doi 10.32756/0869-5490-2021-4-52-61
- Erdogmus S, Kendi Celebi Z, Akturk S, Kumru G, Duman N, Ates K et al. Profile of renal AA amyloidosis in older and younger individuals: a single-centre experience. *Amyloid* 2018;25(2):115–119. doi: 10.1080/13506129.2018.1474733
- Oliveira-Silva C, Marques N, Pinho A, Póinhos R, Bergantim R, Nunes AT et al. Lessons from four decades of systemic amyloidosis with renal involvement. *Nephron* 2022;12:1–12. doi: 10.1159/000525675
- Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid* 2017;24(3):162–166. doi: 10.1080/13506129.2017.1342235
- Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА, Дементьева ЕА, Гурина ОП. Концентрации цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и белка-предшественника амилоида SAA в крови у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015;60(5):85–91
- Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, Dementieva EA, Gurina OP. Diagnostic value of blood concentrations of the cytokines of IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  and serum amyloid A (SAA) precursor protein in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2015;60(5):85–91. (In Russ.)
- Степанова АА, Савенкова НД, Новик ГА, Дементьева ЕА, Гурина ОП. Концентрация сывороточного белка-предшественника амилоида в крови у больных ювенильным ревматоидным артритом, имеющих протеинурию. *Нефрология* 2012;16(3/2):48–53. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-48-53
- Stepanova AA, Savenkova ND, Novik GA, Dementieva EA, Gurina OP. Concentrations of serum amyloid precursor protein in blood at patients with juvenile rheumatoid arthritis and proteinuria. *Nefrologiya* 2012;16(3/2):48–53. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-3/2-48-53
- Савенкова НД, Папаян АВ. Вторичный нефротический синдром у детей. В: Папаян АВ, Савенковой НД, ред. Клиническая нефрология детского возраста. «Левша. Санкт-Петербург», СПб., 2008; 315–344
- Savenkova ND, Papayan AV. Secondary nephrotic syndrome in children. In: Papayan AV, Savenkova ND, ed. Clinical nephrology of childhood. Editors. «Levsha. Sankt-Peterburg», SPb., 2008; 315-344. (in Russ)
- Закиров ИИ, Сафина АИ, Макарова ТП, Даминова МА. Редкое осложнение муковисцидоза – АА-амилоидоз у мальчика 12 лет. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2017;96(2):219–226
- Zakirov II, Safina AI, Makarova TP, Daminova MA. A rare cystic fibrosis complication – AA -amyloidosis in a 12 years old boy. *Pediatr i imeni G.N. Speranskogo* 2017;96(2):219–226. (In Russ.)
- Рамеев ВВ, Симонян АХ, Богданова МВ, Лысенко (Козловская) ЛВ, Моисеев СВ. Периодическая болезнь: основные проблемы диагностики и лечения. *Клин фармакол тер* 2021;30(2):36–43. doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-36-43
- Rameev VV, Simonjan AH, Bogdanova MV, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Moiseev SV. Familial Mediterranean fever: diagnostic issues and treatment options. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2021;30(2):36–43. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2021-2-36-43
- Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Шперлинг МИ, Лаптева СИ, Колодин ТВ, Полуэктов МВ. Клиническое наблюдение семейной средиземноморской лихорадки с поздним дебютом. *Альманах клинической медицины* 2021;49(7):496–502. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-052
- Grinevich VB, Gubonina IV, Shperling MI, Lapteva SI, Kolodin TV, Poluektov MV. Late onset familial Mediterranean fever: a clinical case. *Al'manah klinicheskoy meditsiny* 2021;49(7):496–502. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-052
- Masters SL, Lagou V, Jéru I, Baker PJ, Van Eyck L, Parry DA

et al. Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med* 2016;8(332):332ra45. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1471

25. Dundar M, Fahrioglu U, Yildiz SH, Bakir-Gungor B, Temel SG, Akin H, Artan S et al. National Genetics Consortium Study. Clinical and molecular evaluation of MEFV gene variants in the Turkish population: a study by the National Genetics Consortium. *Funct Integr Genomics* 2022;291–315. doi: 10.1007/s10142-021-00819-3

26. Nursal AF, Tekcan A, Kaya SU, Turkmen E, Yigit S. Mutational spectrum of the MEFV gene in AA amyloidosis associated with familial Mediterranean fever. *Iran J Kidney Dis* 2016;10(3):107–112

27. Bas B, Sayarlioglu H, Yazar Z, Dilek M, Arik N, Sayarlioglu M. Investigation of the relationship between disease severity and development of amyloidosis and genetic mutation in FMF disease. *Ir J Med Sci* 2022. doi: 10.1007/s11845-022-03108-5

28. Ayaz NA, Tanatar A, Karadağ ŞG, Çakan M, Keskindemirci G, Sönmez HE. Comorbidities and phenotype-genotype correlation in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2021;41(1):113–120. doi: 10.1007/s00296-020-04592-7

29. Grossman C, Kassel Y, Livneh A, Ben-Zvi I. Familial Mediterranean fever (FMF) phenotype in patients homozygous to the MEFV M694V mutation. *Eur J Med Genet* 2019;62(6):103532. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.08.013

30. Atoyan S, Hayrapetyan H, Sarkisian T, Ben-Chetrit E. MEFV and SAA1 genotype associations with clinical features of familial Mediterranean fever and amyloidosis in Armenia. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(6 Suppl 102):72–76

31. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pêcheux C, Dervichian M, Nédélec B, Reinert P et al. MEFV-Gene analysis in armenian patients with Familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. *Am J Hum Genet* 1999;65(1):88–97. doi: 10.1086/302459

32. Beshlawy AE, Zekri AER, Ramadan MS et al. Genotype-phenotype associations in familial Mediterranean fever: a study of 500 Egyptian pediatric patients. *Clin Rheumatol* 2022;41(5):1511–1521. doi: 10.1007/s10067-021-06006-w

33. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, Cantarini L et al. Current therapeutic options for the main monogenic autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: evidence-based approach and proposal of a practical guide. *Front Immunol* 2020;11:865. doi: 10.3389/fimmu.2020.00865

34. Kwiatkowska M, Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Juvenile idiopathic arthritis complicated by amyloidosis with secondary nephrotic syndrome – effective treatment with tocilizumab. *Reumatologia* 2015;53(3):157–160. doi: 10.5114/reum.2015.53138

35. Gupta A, Bagri NK, Tripathy SK, Barwad A, Phulware RH, Hari P. Successful use of tocilizumab in amyloidosis secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2020;40(1):153–159. doi: 10.1007/s00296-019-04363-z

36. Topaloglu R, Batu ED, Orhan D, Ozen S, Besbas N. Anti-interleukin 1 treatment in secondary amyloidosis associated with autoinflammatory diseases. *Pediatr Nephrol* 2016;31(4):633–640. doi: 10.1007/s00467-015-3249-5

37. Avar Aydın PÖ, Özçakar ZB, Aydın F, Karakaş HD, Çakar N, Yalçinkaya F. The characteristics of pediatric patients with familial Mediterranean fever treated with anti-Interleukin-1 treatment. *Turk Arch Pediatr* 2022;57(4):448–452. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2022.22039

38. [https://www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2021-05-25\\_Ilaris\\_sol\\_NPlv3\\_complete.pdf](https://www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2021-05-25_Ilaris_sol_NPlv3_complete.pdf)  
Ссылка активна на 03.02.2023

39. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med* 2018;378(20):1908–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1706314

40. Yildirim T, Yilmaz R, Saglam A, Uzerk-Kibar M, Jabrayilov J, Erdem Y. Baseline renal functions predict the effect of canakinumab on regression of proteinuria in patients with familial Mediterranean fever. *Nefrologia (Engl Ed)* 2021;41(6):632–639. doi: 10.1016/j.nefro.2022.01.002

41. Ugurlu S, Hacioglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan

H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):105. doi: 10.1186/s13023-017-0642-0

42. Henes JC, Saur S, Kofler DM, Kedor C, Meisner C, Schuett M et al. TOFFIFE Study Team. Tocilizumab for the treatment of familial mediterranean fever—a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *J Clin Med* 2022;11(18): 5360. doi: 10.3390/jcm11185360

43. Almenara-Tejederas M, Alonso-García F, Aguilera-Morales WA, de la Prada-Álvarez F, Salgueira-Lazo M. Blockade of interleukin-6 as a possible therapeutic target for AA amyloidosis. *Nefrologia (Engl Ed)* 2022;42(1):28–32. doi: 10.1016/j.nefro.2022.02.003

44. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ, Рамеева АС, Тао ПП. Детергентные свойства как основа лечебного эффекта димексида при АА-амилоидозе инфекционной природы (клинический разбор). *Нефрология* 2020;24(2):60–71. doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71>

Rameev VV, Kozlovskaya LV, Rameeva AS, Tao PP. Detergent properties as the basis of the dimexide therapeutic effect in AA-amyloidosis infectious nature (clinical case analysis). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(2):60–71. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-2-60-71>

45. Lin RCC, Yuen SK, Cheung SF, Tang HL, Fung SKS. Clinical features and outcomes of renal amyloidosis in Hong Kong. *Nephrology (Carlton)* 2022;27(11):869–876. doi: 10.1111/nep.14089

#### Сведения об авторах:

Степанова Арина Александровна, канд. мед. наук  
19400, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, кафедра факультетской педиатрии, ассистент  
E-mail: ariwka@list.ru, Тел.: (812) 416-52-86. ORCID: 0000-0002-4890-9120

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук  
19400, Россия, Санкт-Петербург, Литовская, д. 2. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой 2. E-mail: savenkova.n.spb@mail.ru, Phone: (812) 416-52-86. ORCID 0000-0002-9415-4785

#### About the authors:

Arina A. Stepanova, MD, PhD  
Affiliations: 194100, Russian Federation. Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of faculty pediatrics The Phone: (812) 416-52-86; E-mail: ariwka@list.ru. ORCID: 0000-0002-4890-9120

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 194100 Russian Federation., Saint-Petersburg, Litovskaya st., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of faculty pediatrics. Phone: (812) 416-52-86; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9415-4785

**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 04.02.2023;  
одобрена после рецензирования 01.06.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 04.02.2023;  
approved after reviewing 01.06.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

## ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© А.С. Пушкин, А.В. Мартынов, А.В. Арутюнян, Э.В. Леонидович, Д.П. Пискунов, А.В. Яковлева, В.С. Эмануэль, А.А. Рошковская, 2023  
УДК 616.61-008.64-036.12-073.27 : 612.398.31

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-32-43  
EDN: FHFLHZ

# ДИНАМИКА БИОФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АЛЬБУМИНА У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*Александр Сергеевич Пушкин<sup>1✉</sup>, Алексей Владимирович Мартынов<sup>2</sup>,  
Александр Владимирович Арутюнян<sup>3</sup>, Владимир Леонидович Эмануэль<sup>4</sup>,  
Дмитрий Павлович Пискунов<sup>5</sup>, Анастасия Владимировна Яковлева<sup>6</sup>,  
Владимир Сергеевич Эмануэль<sup>7</sup>, Александра Антоновна Рошковская<sup>8</sup>*

<sup>1,4,6-8</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>1,4,5</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Обособленное подразделение ООО «ЭМСИПИ-МедиКейр», г. Санкт-Петербург, г. Колпино, Россия;

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия

<sup>1</sup> pushkindoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>.

<sup>2</sup> aleschka2905@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>.

<sup>3</sup> arut61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2310-1686>.

<sup>4</sup> vladimirem1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>.

<sup>5</sup> dmi6141@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>.

<sup>6</sup> gi\_ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6663-7045>

<sup>7</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9938-247X>

<sup>8</sup> rosh00@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-061X>

## РЕФЕРАТ

Одним из компонентов метаболизма, выполняющего многогранные функции в гомеостазе, является альбумин крови. Молекула альбумина имеет выраженную гидрофильность, благодаря чему играет важную роль в поддержании онкотического давления крови. Таким образом, расширение знаний о взаимосвязях традиционной биохимической информации о концентрации альбумина и биофизических свойствах его дериватов дополняет представление о фармакологическом влиянии трансфузий альбумина. **ЦЕЛЬ.** Изучение биофизических свойств альбумина у лиц с заболеваниями почек, находящихся на программном гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 29 пациентов с хронической болезнью почек, получавших лечение программным бикарбонатным гемодиализом, в среднем, в течение 110 мес. Для оценки состояния пациентов использовался комплекс лабораторных исследований, включавший гематологическое исследование на анализаторах «Beckman Coulter»; клиническую оценку нутриционного статуса на основе данных анализа историй болезни; оценку коллоидно-осмотического давления крови путем расчета, а также путем прямого измерения на онкометре BMT 923; измерения размера частиц в плазме крови методом динамического светорассеяния на спектрометре Photocor Compact-Z. Статистический анализ материала выполняли с использованием пакета программ Statistica for Windows v.6.0. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ . **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Усреднённый коэффициент корреляции онкотического давления составил 0,94 для общего белка и 0,90 для альбумина. Измерение коллоидно-осмотического давления показало значимый прирост давления в каждой из постдиализных проб. Гидродинамический радиус альбуминового пика для додиализного образца существенно выше, что возможно свидетельствует об изменении сорбционных свойств поверхности альбумина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Расчет онкотического давления по концентрации общего белка, как правило, обеспечивает клинические потребности, однако, при существенной концентрации токсичных веществ возможны клинические ситуации, при которых констатируется умеренное снижение концентрации «общего белка» крови, следовательно, и основного онкотического компонента – альбумина, но наблюдается развитие выраженного отека, обусловленного существенным снижением онкотического давления в следствии конформационного изменения молекул альбумина. В таких ситуациях необходимо прямое определение онкотического давления крови.

**Ключевые слова:** альбумин, онкотическое давление, гидродинамический радиус, диализ

**Для цитирования:** Пушкин А.С., Мартынов А.В., Арутюнян А.В., Эмануэль В.Л., Пискунов Д.П., Яковлева А.В., Эмануэль В.С., Рошковская А.А. Динамика биофизических характеристик альбумина у пациентов на программном гемодиализе. *Нефрология* 2023;27(3):32-43. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-32-43. EDN: FHFLHZ

## DYNAMICS OF BIOPHYSICAL CHARACTERISTICS OF ALBUMIN IN PATIENTS ON PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Alexandr S. Pushkin<sup>1✉</sup>, Alexey V. Martynov<sup>2</sup>, Alexandr V. Arutyunyan<sup>3</sup>,  
Vladimir L. Emanuel<sup>4</sup>, Dmitry P. Piskunov<sup>5</sup>, Anastasiia V. Iakovleva<sup>6</sup>,  
Vladimir S. Emanuel<sup>7</sup>, Alexandra A. Roshkovskaya<sup>8</sup>

<sup>1,4,6-8</sup> First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>1,4,5</sup> City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Separate subdivision of EMCPI-Medicaid LLC, St. Kolpino, Russia;

<sup>3</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov, NRC «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia

<sup>1</sup> pushkindoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>.

<sup>2</sup> aleschka2905@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>.

<sup>3</sup> arut61@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2310-1686>.

<sup>4</sup> vladimirem1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>.

<sup>5</sup> dmi6141@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>.

<sup>6</sup> gi\_ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6663-7045>

<sup>7</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9938-247X>

<sup>8</sup> rosh00@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-061X>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** One of the components of the metabolome that performs multifaceted functions in homeostasis is blood albumin. The albumin molecule has a pronounced hydrophilicity, due to which it plays an important role in maintaining oncotic blood pressure. Thus, the expansion of knowledge about the interrelationships of traditional biochemical information about the concentration of albumin and the biophysical properties of its derivatives complements the idea of the pharmacological effect of albumin transfusions. **THE AIM:** to study of the biophysical properties of albumin in patients with chronic kidney disease on programmed hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 29 patients with chronic renal failure treated with programmed bicarbonate hemodialysis for an average of 110 months. To assess the condition of patients, a complex of laboratory studies was used, including hematological examination on Beckman Coulter analyzers; clinical assessment of nutritional status based on data from the analysis of medical histories; assessment of colloidal osmotic blood pressure by calculation, as well as by direct measurement on a BMT 923 oncometer; measurement of particle size in blood plasma by dynamic light scattering on a Photocor Compact spectrometer - Z. Statistical analysis of the material was performed using the Statistica for Windows v.6.0 software package. The null statistical hypothesis of the absence of differences and connections was rejected at  $p < 0.05$ . **RESULTS.** The average correlation coefficient of oncotic pressure was 0.94 for total protein and 0.90 for albumin. Measurement of colloidal osmotic pressure showed a significant increase in pressure in each of the postdialysis samples. The hydrodynamic radius of the albumin peak for the predialysis sample is significantly higher, which may indicate a change in the sorption properties of the albumin surface. **CONCLUSION.** The calculation of oncotic pressure by the concentration of total protein, as a rule, provides clinical needs, however, with a significant concentration of toxins, clinical situations are possible in which a moderate decrease in the concentration of the "total protein" of the blood is detected, hence the main oncotic component – albumin is noted but there is a development pronounced edematous syndrome due to a significant decrease in oncotic pressure as a result of a conformational change in albumin molecules. In such situations, it is necessary to directly determine the oncotic pressure of the blood.

**Keywords:** albumin, oncotic pressure, hydrodynamic radius, dialysis

**For citation:** Pushkin A.S., Martynov A.V., Arutyunyan A.V., Emanuel V.L., Piskunov D.P., Iakovleva A.V., Emanuel V.S., Roshkovskaya A.A. Dynamics of biophysical characteristics of albumin in patients on programmed hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):32-43. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-32-43. EDN: FHFLHZ

*«Когда мы увидим рисунок функции –  
это будет революция в биологии и медицине»  
Донад Саркисов*

## ВВЕДЕНИЕ

Лабораторные технологии, как правило, проводят исследования тех или иных компонентов (аналитов) биологических жидкостей, полученных из организма человека (например плазма, сыворотка крови) и включают различные предварительные процедуры, химические реакции для их верификации. Иначе говоря, исследуется реакционная проба, которая отражает состав био-

логического материала, при этом биофизические методы отражают свойства полидисперсных нативных биологических жидкостей [1].

Одним из компонентов метаболизма, выполняющего многогранные функции в гомеостазе, является альбумин крови. Молекула альбумина (АЛБ) состоит из единственной полипептидной цепи, включающей 585 аминокислотных остатков, а молекулярная масса альбумина, рассчитанная по аминокислотному составу, составляет 66 439 дальтон [2]. Третичная структура молекулы обеспечивается гидрофобными взаимодействиями, кроме того, существенный вклад в под-

держание нативной конформации вносят 17 дисульфидных связей, которые образуются между 34 из 35 остатков цистеина. Одна восстановленная сульфгидрильная группа цистеина-34 (SH-группа) остается в свободном состоянии и именно это отличает АЛБ от других белков плазмы крови и сообщает ему многие уникальные, в том числе, антиоксидантные свойства. Это одни из наиболее хорошо растворимых белков плазмы, что объясняется большим количеством способных к ионизации групп на поверхности его молекулы. Молекула АЛБ имеет выраженную гидрофильность, благодаря чему играет важную роль в поддержании онкотического давления крови. Уникальная способность сывороточного АЛБ связывать обширный круг органических и неорганических лигандов определяет его транспортную функцию. В результате взаимодействия с разнообразными лигандами молекула АЛБ претерпевает изменения (конформационные или изменения заряда), которые зависят от химических свойств связываемых веществ и характера образующихся связей. При этом происходят изменения физико-химических свойств как белка, так и самих лигандов. По количеству SH-групп в расчете на молекулу АЛБ можно косвенно судить о конформации его глобулы и образовании ковалентных связей с различными лигандами через тиоловую группу [3].

О возможности изменений физико-химических свойств и конформационного состояния альбумина при заболеваниях почек свидетельствуют работы А.Д. Кожевникова и соавт. [4]. По мнению этих авторов, усиленное связывание мочевины альбумином при хроническом гломерулонефрите (ХГН) меняет конформацию молекулы белка и предохраняет его от воздействия протеаз. Кроме того, в этой работе показано наличие сдвига спектров флюоресценции альбумина у больных с ХГН в коротковолновую область, что трактуется как изменение третичной и вторичной структуры белка [5]. При изучении хронической уремии было доказано, что причиной уменьшения связывающей способности альбумина является накопление в крови низкомолекулярных соединений, блокирующих центры связывания по конкурентному механизму [6].

Прогрессирующая потеря функции почек у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) связана с задержкой различных метаболитов, обладающих токсическим действием на органы и системы, формируя уремический синдром [7]. Несмотря на то, что уремические токсины (УТ), связанные с белками (УТСБ), имеют молекулярную массу менее 500 Да, их трудно удалить с по-

мощью большинства диализных методик из-за большого общего размера комплекса белок–токсин. Поэтому концентрации УТСБ в сыворотке остаются практически неизменными при терминальной почечной недостаточности (ТПН) [8].

В связи с УТ чаще всего вступает альбумин, который является одним из важнейших белков плазмы. По мере прогрессирования ХБП его физико-химические свойства претерпевают большие изменения: уменьшаются суммарный электрический заряд и размер гидратной оболочки белковой молекулы, происходит изменения конформации. По мере перегрузки УТ происходит уменьшение сорбционной ёмкости альбумина и его антитоксических свойств [9].

УТСБ циркулируют в кровотоке в виде связанной и несвязанной (свободной) фракций. Биологическое действие УТСБ проявляется только у свободной фракции. Связывание УТ с белками плазмы является обратимым и подчиняется закону действия масс, причем степень связывания зависит от концентрации белка и УТ, констант скорости ассоциации и диссоциации, а также наличия любых потенциальных конкурентных связывающих веществ. Комплекс белок–токсин (связанная фракция) остается в организме до тех пор, пока несвязанная форма не выводится из организма, после чего связанная фракция медленно высвобождается для поддержания равновесия [10, 11].

Элиминация свободных фракций большинства УТСБ из организма в норме происходит только путем канальцевой секреции. Данный процесс адекватно не обеспечивается методами гемодиализа, поэтому очень важно наличие остаточной функции почек (ОФП), при том что некоторые из секретируемых УТСБ достигают аномально высоких уровней в плазме задолго до начала гемодиализа (ГД) [12].

Установлена возможность использования функциональных количественных параметров степени лигандизации альбумина – эффективной концентрации альбумина (ЭКА), резерва связывания альбумина, как дополнительных факторов, отражающих качество гемодиализа. При увеличении ЭКА более чем на 20 % гемодиализ оценивают как адекватный, при увеличении на 10–20 % – удовлетворительный, а менее 10 % – неудовлетворительный [13].

Расширение знаний о взаимосвязях традиционной биохимической информации о концентрации АЛБ и биофизических свойствах его дериватов дополняет представление о фармакологическом влиянии трансфузий альбумина.

Целью настоящего исследования явилось изучение биофизических свойств альбумина у лиц с заболеваниями почек, находящихся на программном гемодиализе. Эта модель выбрана в связи с тем, что в процессе гемодиализа происходят существенные изменения параметров гомеостаза за короткий период времени.

Задачи исследования:

1. Валидация метода онкометрии на основе измерения коллоидно-осмотического давления плазмы крови с применением полунепроницаемой мембраны.

2. Изучение величины онкотического давления при моделировании уровня ксенобиотиков.

3. Изучение изменений онкотического давления крови на клинической модели: модуляции параметров гомеостаза при проведении сеанса гемодиализа.

4. Оценка изменений конформации молекулы альбумина, в частности размера гидратной оболочки методом динамического светорассеивания при проведении сеанса гемодиализа.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 29 пациентов (18 мужчин и 11 женщин) с ХБП С5Д, получавших лечение регулярным бикарбонатным гемодиализом, в среднем в течение 110 мес.

Средний возраст больных составил 47,1 (44,2; 49,3) года. Причиной развития тПН послужили следующие заболевания: хронический гломерулонефрит, морфологический не верифицированный; аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; АНЦА-васкулит; синдром Альпорта; системный геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха.

Все больные с тПН получали лечение гемодиализом в стандартном режиме – 3 раза в неделю по 4 ч на аппаратах «Dialog+». Средняя длительность ГД-терапии составила 110,3 мес; «доза диализа» (КТ\V) – 1,1.

В табл. 1 представлены основные клинико-лабораторные параметры пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Для оценки состояния пациентов использовался комплекс лабораторных исследований, включавший в себя гематологическое исследование на анализаторах «Beckman Coulter», включая: количество эритроцитов (RBC), количество лейкоцитов (WBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцитов (MCV), средний объем тромбоцитов (MPV), количество тромбоцитов (PLT), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю кон-

Таблица 1 / Table 1

#### Клинико-лабораторные параметры гемодиализных пациентов Clinical and laboratory parameters of hemodialysis patients

| Показатель                   | Значения               |
|------------------------------|------------------------|
| Пол, М/Ж                     | 18/11                  |
| Возраст, годы                | 47,1 (44,2; 49,3)      |
| Длительность ГД-терапии, мес | 110,3 (95,8; 114,1)    |
| Гемоглобин, г/л              | 106,3 (94,3; 118,8)    |
| Общий белок, г/л             | 63,4 (55,7; 68,2)      |
| Альбумин, г/л                | 35,4 (32,5; 38,7)      |
| Холестерин, г/л              | 3,9 (3,2; 4,5)         |
| С-реактивный белок, мг/л     | 20,1 (14,6; 24,1)      |
| Ферритин, мкг/л              | 438,7 (347,4; 526,8)   |
| Креатинин крови, ммоль/л     | 1183,3 (879,2; 1345,4) |
| Мочевина крови, ммоль/л      | 26,6 (19,6; 29,3)      |
| «Доза диализа», КТ\V         | 1,1 (0,9; 1,2)         |
| Паратгормон, пг/мл           | 680,9 (548,4; 725,3)   |
| Кальций общий, ммоль/л       | 2,1 (1,9; 2,3)         |
| Калий, ммоль/л               | 5,6 (5,1; 5,9)         |

центрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), ширину распределения эритроцитов по объёму (RDW); биохимические исследования, включая: общий белок, креатинин, мочевины, СРБ, альбумин, холестерин, ферритин, паратгормон, кальций общий; калий.

Клиническую оценку нутриционного статуса проводили на основе данных анализа историй болезни и этапных эпикризов.

Материалом исследования являлась плазма крови, взятая из артериовенозной фистулы при подключении к диализному аппарату, до гемодиализа и в конце процедуры гемодиализа. Кровь центрифугировали со скоростью 1500 об/мин в течение 10 мин.

Коллоидно-осмотическое давление крови оценивалось путем расчета по концентрации общего белка и альбумина [14], а также путем прямого измерения на онкометре BMT 923 производства «BMT MESSTECHNIK GMBH» с учетом факторов, влияющих на величину коллоидно-осмотического давления (гемолиз и интерферирующее влияние свободного билирубина).

Измерения размера частиц в нативной биологической жидкости (плазме крови) проводились методом динамического светорассеяния (DLS) на спектрометре «Photocor Compact-Z» (ООО «Фотокор», Россия).

Метод динамического светорассеяния основан на взаимодействии монохроматического когерентного излучения со светорассеивающими частицами исследуемой жидкости. Информация обо всех динамических процессах в изучаемой

системе содержится в спектре флуктуаций света, рассеянного на частицах в растворе. Спектр (или корреляционная функция) флуктуаций фототока на выходе фотоприемника совпадает со спектром рассеянного света и описывается лоренцианом (или в случае корреляционной функции экспонентой). Полуширина кривой прямо пропорциональна среднему коэффициенту диффузии –  $D$ . По величине среднего коэффициента диффузии, по формуле Эйнштейна–Стокса определяется средний гидродинамический радиус частиц –  $R_h$ . Для оценки флуктуаций фототока рассеивающих частиц разных размеров, составляющих полидисперсные жидкости, используется суммирование лоренцианов для рассеивающих частиц с определенными гидродинамическими радиусами. Решение обратной задачи методом регуляризации позволяет восстановить из спектра флуктуаций фототока гистограмму распределения частиц по размерам (гистограмма субфракционного состава), в которой ось абсцисс калибруется в единицах размера (в нанометрах), а по оси ординат фиксируется вклад в общее рассеяние образца частиц данного размера в процентах [9]. Метод регистрирует образование макромолекулярных комплексов в сложных биологических системах, не прибегая к фракционированию или иным действиям, нарушающим нативные условия, в которых происходит комплексообразование [15].

С целью выделения областей седиментации использовалась препаративная ультрацентрифуга «Optima™ L-90K» («Beckman Coulter»).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического ( $\bar{X}$ ), средней ошибки среднего значения ( $t$ ). Для сравнения двух групп применяли U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Для сравнения парных (сопряженных) выборок использовали парный T-критерий Вилкоксона. Использовали также t-критерий Стьюдента и методы корреляционного анализа (t-критерий Кендела). Для расчетов использовали пакет программ прикладного статистического анализа («Statistica for Windows v. 6.0»). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Метод измерения коллоидно-осмотического давления основан на работе полупроницаемых

мембран, которые хорошо проницаемы для воды и веществ с молекулярной массой до нескольких тысяч дальтон, но не проницаемы для коллоидов, например, белков плазмы крови.

После калибровки онкометра раствором 5 % человеческого альбумина (КОД 18 – 21 мм рт. ст.), определялось коллоидно-осмотическое давление на мембране с пропускной способностью молекулярных частиц менее 20 000 Да. Измерительная камера онкометра разделена на два отдельных отсека: эталонная камера и камера для образцов. Контрольная камера заполнена физиологическим раствором. Образец плазмы крови стремится уравновесить различные концентрации коллоида в обеих камерах и вытягивает физиологический раствор из контрольной камеры в камеру образца. Это возможно до тех пор, пока результирующий вакуум в контрольной камере не достигнет определённого предела, который тем выше, чем больше макромолекул присутствует в образце. Эта предельная разница давлений между камерой пробы и эталонной камерой является коллоидно-осмотическим давлением, или КОД образца, онкометр отражает КОД в мм рт. ст. [16].

Валидация аналитических характеристик технологии онкометрии проведена на анализаторе «Architect 8000c» («Abbott»). Оценку аналитических характеристик онкометра провели путем измерения онкотического давления модельных растворов, приготовление которых обеспечено гравиметрическим методом из 10 % человеческого альбумина.

Из положений математической статистики следует, что для того, чтобы выборка результатов повторных измерений объемом  $n$  была представительной, а полученные выборочные значения аналитических характеристик являлись надежными оценками их истинных значений, число  $n$  должно быть не менее 20. Это предусмотрено и отечественными правилами [17, 18]. Концентрации в модельных растворах в 5 % и 10 % альбумина выбраны исходя из того, 5 % раствор соответствует физиологической концентрации альбумина в плазме крови здорового человека [19] и, следовательно, нормальным значениям онкотического давления. Увеличение концентрации альбумина вдвое обеспечивает достоверное по-

Таблица 2 / Table 2

### Показатели построения калибровочной кривой

#### Indicators of the calibration curve construction

| Показатель | 5 % | 10 % |
|------------|-----|------|
| Среднее    | X   | Y    |

вышение онкотического давления, что позволяет использовать результаты этих измерений для построения градуировочной кривой (табл. 2).

Расчет коэффициентов вариации измерения онкотического давления в модельных растворах альбумина составил для 5 % – 2,30 %, а для 10 % – 2,38 %. Оценку этих результатов необходимо проводить, опираясь на данные биологической вариации базисного параметра, определяющего онкотическое давление плазмы крови – концентрации альбумина [20]: коэффициент внутрииндивидуальной вариации  $CV_i = 3,1\%$ ; коэффициент межиндивидуальной вариации  $CV_g = 4,2\%$ .

Референтным диапазоном онкотического давления (КОД) принято считать значения от 21 до 25 мм рт. ст. [21]. Для расчета КОД (мм рт. ст.) используют, как правило, концентрацию общего белка (ОБ) крови:  $КОД = ОБ (г/л) \times 0,33$ ; Например, *общий белок – 60 г/л. КОД (мм рт. ст.) = 60 × 0,33 = 19,8*

В табл. 3 и 4 представлены результаты корреляционной связи онкотометрии и концентраций

альбумина и общего белка при различных диапазонах концентраций аналитов.

В пределах референсных значений аналитов (см. табл. 3) коэффициент корреляции составил 0,83 для общего белка и 0,85 – для альбумина. На низких значениях (см. табл. 4) коэффициент корреляции составил 0,88 для общего белка и 0,80 – для альбумина. Усреднённый коэффициент корреляции составил 0,94 для общего белка и 0,90 – для альбумина.

По результатам оценки корреляционной зависимости получена модель (табл. 5) парной линейной регрессии вида:  $Y = a + bX$ , где  $Y$  – это значение зависимой переменной, которая предсказывается или объясняется;  $a$  – постоянная, равная значению  $Y$ , когда значение  $Y = 0$ ;  $b$  – коэффициент при  $X$ ; наклон линии регрессии; насколько  $Y$  изменяется для каждого изменения  $X$  на одну единицу;  $X$  – значение независимой переменной, которая предсказывает или объясняет значение  $Y$ . Итоговая модель регрессии имеет вид  $Y = 6,64 + 3,38 \times X$  для предсказания значений

Таблица 3 / Table 3

**Оценка корреляции онкотического давления с уровнями общего белка и альбумина (в пределах референсных значений)**

**Assessment of the correlation of oncotic pressure with the levels of total protein and albumin (within reference values)**

| № пробы | Общий белок, г/л | Альбумин, г/л | Онкотическое давление, мм рт. ст. | Коэффициент корреляции с общим белком | Коэффициент корреляции с альбумином |
|---------|------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 1       | 67,8             | 31,8          | 16,9                              | 0,83                                  | 0,85                                |
| 2       | 83,3             | 38,5          | 19,6                              |                                       |                                     |
| 3       | 66,4             | 27,5          | 13,6                              |                                       |                                     |
| 4       | 72               | 34,8          | 17,1                              |                                       |                                     |
| 6       | 77,5             | 38,4          | 17,5                              |                                       |                                     |
| 7       | 69,3             | 33,2          | 16,5                              |                                       |                                     |
| 8       | 77,2             | 38,6          | 18                                |                                       |                                     |
| 9       | 69,5             | 38,6          | 17,1                              |                                       |                                     |
| 10      | 73,1             | 35,8          | 17,4                              |                                       |                                     |

Таблица 4 / Table 4

**Оценка корреляции онкотического давления с уровнями общего белка и альбумина (ниже референсных значений)**

**Assessment of the correlation of oncotic pressure with the levels of total protein and albumin (below the reference values)**

| № пробы | Общий белок, г/л | Альбумин, г/л | Онкотическое давление, мм рт. ст. | Коэффициент корреляции с общим белком | Коэффициент корреляции с альбумином |
|---------|------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| 11      | 43,6             | 20,9          | 9,5                               | 0,88                                  | 0,80                                |
| 12      | 56,5             | 26,8          | 15                                |                                       |                                     |
| 13      | 54,4             | 24,7          | 12                                |                                       |                                     |
| 14      | 54,7             | 25,7          | 12                                |                                       |                                     |
| 15      | 48,2             | 26,3          | 12                                |                                       |                                     |
| 16      | 45,6             | 23,8          | 12                                |                                       |                                     |
| 17      | 61,4             | 26,6          | 13                                |                                       |                                     |
| 18      | 52,1             | 31,4          | 12                                |                                       |                                     |
| 19      | 55,2             | 25,5          | 13                                |                                       |                                     |
| 20      | 56,7             | 25,7          | 12                                |                                       |                                     |

Таблица 5 / Table 5

**Апробация регрессионной модели**  
**Approbation of the regression model**

| № про-бы | Измеренные значения |                                   | Значения, предсказанные моделью |                                   |
|----------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
|          | Общий белок, г/л    | Онкотическое давление, мм рт. ст. | Общий белок, г/л                | Онкотическое давление, мм рт. ст. |
| 1        | 67,8                | 16,9                              | 71,4                            | 16,4                              |
| 2        | 83,3                | 19,6                              | 81,7                            | 20,0                              |
| 3        | 66,4                | 13,6                              | 58,7                            | 16,1                              |
| 4        | 72,0                | 17,1                              | 72,1                            | 17,4                              |
| 5        | 72,4                | 16,9                              | 71,4                            | 17,5                              |
| 6        | 77,5                | 17,5                              | 73,7                            | 18,7                              |
| 7        | 69,3                | 16,5                              | 69,8                            | 16,8                              |
| 8        | 77,2                | 18,0                              | 75,6                            | 18,6                              |
| 9        | 69,5                | 17,1                              | 72,1                            | 16,8                              |
| 10       | 73,1                | 17,4                              | 73,3                            | 17,7                              |
| 11       | 43,6                | 9,5                               | 43,0                            | 10,8                              |
| 12       | 56,5                | 15,0                              | 64,1                            | 13,8                              |
| 13       | 54,4                | 12,0                              | 52,6                            | 13,3                              |
| 14       | 54,7                | 12,0                              | 52,6                            | 13,4                              |
| 15       | 48,2                | 12,0                              | 52,6                            | 11,9                              |
| 16       | 45,6                | 12,0                              | 52,6                            | 11,3                              |
| 17       | 61,4                | 13,0                              | 56,4                            | 15,0                              |
| 18       | 52,1                | 12,0                              | 52,6                            | 12,8                              |
| 19       | 55,2                | 13,0                              | 56,4                            | 13,5                              |
| 20       | 56,7                | 12,0                              | 52,6                            | 13,9                              |

Таблица 6 / Table 6

**Оценка измерений онкотического давления с учётом интерферирующего влияния билирубина**

**Evaluation of oncotic pressure measurements taking into account the interfering effect of bilirubin**

| № п/п                  | Значение онкотического давления, мм рт. ст. |            |
|------------------------|---------------------------------------------|------------|
|                        | Образец №1                                  | Образец №2 |
| 1                      | 17,1                                        | 18,3       |
| 2                      | 18,0                                        | 18,6       |
| 3                      | 17,6                                        | 19,2       |
| 4                      | 17,7                                        | 17,7       |
| 5                      | 17,3                                        | 18,4       |
| 6                      | 17,1                                        | 18,5       |
| 7                      | 17,9                                        | 18,4       |
| 8                      | 17,6                                        | 19,2       |
| 9                      | 16,7                                        | 18,5       |
| 10                     | 17,6                                        | 18,8       |
| Среднее                | 17,5                                        | 18,6       |
| Стандартное отклонение | 0,40                                        | 0,44       |
| CV, %                  | 2,31                                        | 2,37       |

общего белка на основе измерений онкотического давления и  $Y = 0,710 + 0,232 \times X$  – для предсказания значений онкотического давления на основе измерения уровня общего белка.

Коэффициент корреляции измеренных и предсказанных значений составил 0,94.

Для изучения интерферирующего влияния

ксенобиотиков на гидростатические свойства альбумина проведены измерения онкотического давления в пробах крови пациентов с различным уровнем билирубинемии. В табл. 6 представлены результаты оценки влияния билирубинемии на значения онкотетрии образцов. Образец №1 представлен пробой крови пациента с уровнем общего билирубина 10,2 мкмоль/л, образец №2 пробой крови пациента с уровнем общего билирубина 320,2 мкмоль/л. Коэффициенты вариации онкотетрии составили 2,31 и 2,37% соответственно.

Таким образом, метод онкотетрии на мембранном онкотетре «ВМТ 923» характеризуется аналитической вариацией в размере 2,34% (среднее из табл. 6), сопоставимой с величиной аналитической вариации биохимического определения альбумина в крови 1,60% [22].

Результаты исследования соответствуют общепринятому подходу по оценке онкотического давления на основании исследования концентрации общего белка и альбумина. Эти данные позволяют предложить критерии оценки изменений онкотического давления в крови при изменении параметров гомеостаза, в том числе, индуцируемых инфузионной терапией или сеанса гемодиализа.

При отсутствии в международной базе данных биологической вариации онкотического давления [20] нами проведен расчет RCV [23], как критерия значимого для пациента изменения онкотического давления в динамике по величине аналитической вариации в объединенном пуле биоматериала (CVa):  $RCV = 2^{1/2} (CVa^2)^{1/2}$   
 $RCV = 2^{1/2} (2,35^2)^{1/2} = 1.414213562(5,5225)^{1/2} \sim 3,3\%$ .

Для адекватной оценки и интерпретации изменений биофизических характеристик альбумина при модуляции состава плазмы крови в процессе сеанса гемодиализа проводились измерения КОД проб плазмы крови до и после гемодиализа.

**Динамика коллоидно-осмотического давления плазмы крови в процессе сеанса гемодиализа.**

Измерение коллоидно-осмотического давления показало значимый прирост давления в каждой из постдиализных проб. В среднем показатель абсолютного прироста в пробах после диализа составил 5,9 мм рт. ст. (рис. 1, табл. 7).

Как видно из приведенных данных, изменения онкотического давления во всех случаях существенно выше величины RCV, ориентированного на аналитическую характеристику метода измерения (3,3%), т.е. выявленные изменения

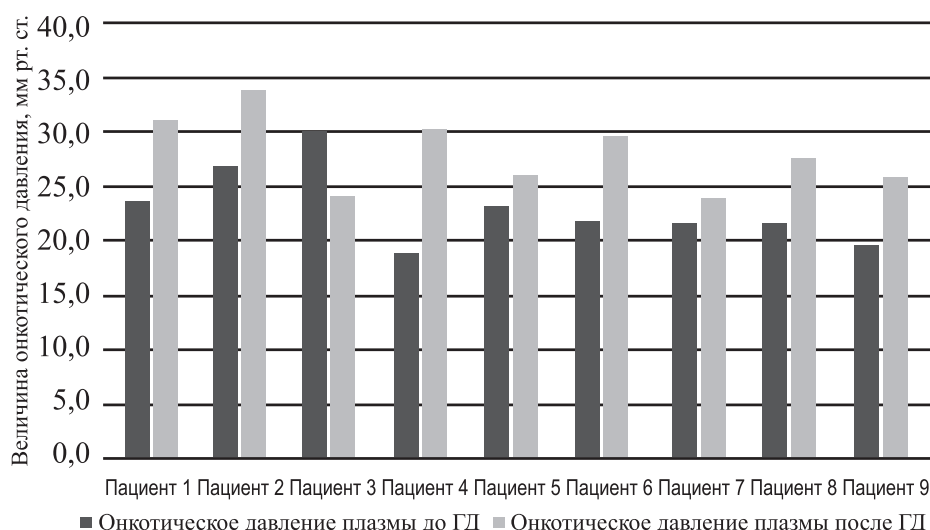


Рисунок 1. Коллоидно-осмотическое давление плазмы пациентов с тПН до и после проведения сеанса гемодиализа.

Figure 1. Colloidal osmotic plasma pressure of patients with ESRD before and after a hemodialysis session.

Таблица 7 / Table 7

### Результаты измерения онкотического давления у больных, получающих лечение регулярным гемодиализом

Results of measurement of oncotic pressure in patients receiving treatment with regular hemodialysis

| Пациенты                  | Онкотическое давление до ГД (мм рт. ст.) | Онкотическое давление после ГД (мм рт. ст.) | Относительный прирост онкотического давления после ГД (%) |
|---------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1                         | 23,5                                     | 30,9                                        | +31,5                                                     |
| 2                         | 26,8                                     | 33,7                                        | +25,7                                                     |
| 3                         | 20,5                                     | 24                                          | +17                                                       |
| 4                         | 18,9                                     | 30,3                                        | +60,3                                                     |
| 5                         | 23,1                                     | 26,1                                        | +13                                                       |
| 6                         | 21,9                                     | 29,7                                        | +35,6                                                     |
| 7                         | 21,6                                     | 23,8                                        | +10,2                                                     |
| 8                         | 21,6                                     | 27,6                                        | +27,8                                                     |
| 9                         | 19,6                                     | 25,8                                        | +31,6                                                     |
| <b>Средние показатели</b> | <b>21,9</b>                              | <b>28</b>                                   | <b>+27,85</b>                                             |

онкотического давления нужно считать диагностически значимым.

### Исследование биофизических характеристик альбумина сыворотки крови.

Измерения методом динамического светорассеяния (DLS) индивидуальных образцов показали неустойчивое значение гидродинамического размера частиц в области альбуминового пика в силу незначительности его вклада в общий спектр флуктуаций полидисперсной среды, какой является плазма крови. Для верификации альбуминовой фракции без химического воздействия на нативные свойства плазмы использован метод ультрацентрифугирования и выделения области седиментации, где вклад альбуминовой фракции был бы сравнительно большим или хотя бы таким, чтобы определение размера методом DLS этой фракции было достаточно устойчивым и надёжным. Чтобы исключить индивидуальные особенности и получить картину отличий сразу в целом, а также обеспечить нужный объем заполнения центрифужной кюветы, индивидуальные образцы были объединены. Таким образом, исследовались два образца объединённой плазмы пациентов: образец 1 – до диализа и образец 2 – после диализа (рис. 2).

Образец 1 и образец 2 – по 3,8 мл каждый – центрифугировались около 14 ч в бакетном роторе со скоростью 32 тыс. об/мин (~125 тыс. g). Далее отобраны были верхняя плёнка «жира» (0), верхняя фракция 1,2 мл (1), 1,2 мл средней фракции (2) и ~1,2 мл самой нижней фракции (3) отцентрифугированных образцов. Причём нижняя фракция (3) отобрана была крайне аккуратно, дабы не потревожить осадок. Далее каждая из отобранных фракций образцов 1 и 2 измерялась методом DLS на Photocor Compact-Z. Все 4 фракции обоих образцов оказались достаточно

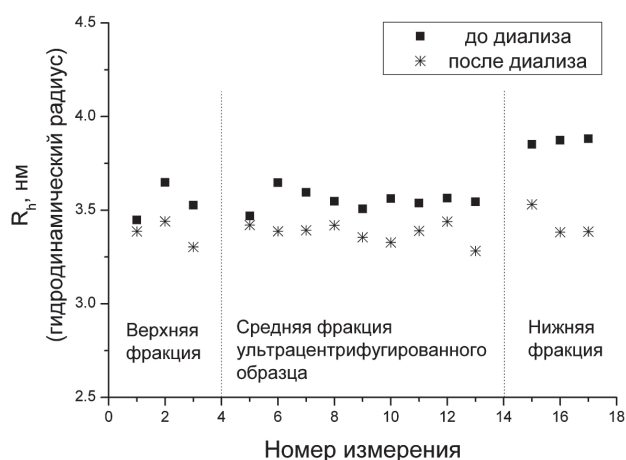


Рисунок 2. Размер альбуминового пика в плазме крови до диализа (образец 1 в тексте) и после диализа (образец 2 в тексте) для разных фракций-слоёв при ультрацентрифугировании.  
Figure 2. The size of the albumin peak in blood plasma before dialysis (sample 1 in the text) and after dialysis (sample 2 in the text) for different fractions-layers during ultracentrifugation.

сильно рассеивающими, поэтому для накопления полезного сигнала (корреляционной функции рассеянного света) оказалось вполне достаточным 10 мин – 300 копий по 2 с каждая. Режим фильтрации копий сигнала по резким скачкам интенсивности рассеянного света позволил нивелировать (исключить) вклад в полезный сигнал особо крупных – «ярких» – рассеивателей и тем самым опять же подчеркнуть, сделать устойчивым вклад слабо рассеивающей альбуминовой компоненты. Отметим сразу, что в «жировой» фракции (0) альбуминовый пик практически отсутствовал в обоих образцах. Результаты обработки корреляционной функции рассеянного света (методом регуляризации) и полученные таким образом размеры альбуминового пика 3 фракций обоих образцов приведены на рис.1 и демонстрируют небольшое, но стойкое отличие в размерах альбуминовой компоненты между образцами 1 и 2. Следует также обратить внимание, что отличие между ними ещё больше именно для нижней, видимо, наиболее насыщенной всякими компонентами крови, фракции (3). Причём размер – гидродинамический радиус – альбуминового пика для диализованного образца практически не изменяется, в то время как размер того же пика для додиализного образца резко растёт именно в 3-й, нижней, фракции, что возможно и свидетельствует об изменении сорбционных свойств поверхности альбумина, возможной насыщенности ее сорбированными до диализными «микро» компонентами крови в образце 1.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В поиске патофизиологических вариантов, при которых может наблюдаться диссоциация между расчетом онкотического давления по концентрации общего белка крови и клиническими проявлениями последствий конформационных изменений альбумина, нужно исходить из устойчивых представлений о том, что АЛБ имеет три гомологичных домена, каждый из которых содержит два субдомена [24] и может существовать в мономерной, олигомерной, а также полимерной формах и претерпевать конформационные изменения при изменении pH [25]. На молекуле АЛБ выделяют 2 сайта связывания лигандов, которые разделяют традиционно на две категории – эндогенные лиганды и экзогенные лиганды. Различные крупные и объемные эндогенные вещества связываются с высокой аффинностью к участку I АЛБ, что указывает на его адаптивную природу, тогда как сайт II меньше и менее гибок, поскольку связывание

более стереоспецифично. Помимо участков I и II, АЛБ имеет другие участки связывания для лекарств и соединений, которые не связываются ни с одним из них [26, 27]. Эндогенная категория включает в себя свободные жирные кислоты, билирубин, виды свободных радикалов, гормоны и т.д. Они связывается с АЛБ и, таким образом, преобразуются в нетоксичные формы и транспортируются в печень для дальнейшей переработки. Экзогенные лиганды, такие как варфарин, проявляют сродство к участку I, в то время как общие анестетики, такие как пропофол и галотан, являются лигандами, связывающимися с участком II [28]. Антибиотики (такие как пенициллин, цефалоспорин), противовоспалительные препараты (такие как ибупрофен, салициловая кислота) и препараты центрального действия (такие как тиопентал и хлорпромазин) проявляют иную локализацию сродства к АЛБ [28]. Фармакокинетика лекарств зависит от явления конкурентного связывания, а также от концентрации эндогенных лигандов и АЛБ в плазме. Так, если концентрация эндогенных лигандов неожиданно увеличивается, то это может привести к массовому высвобождению связанных лекарств и, в свою очередь, к интоксикации, тогда как возможно и противоположный эффект, когда связывание лекарств влияет на связывание АЛБ эндогенных лигандов, например, билирубин конкурирует с несколькими лекарственными средствами за один и тот же участок связывания, такими как аспирин, варфарин [28, 29]. Эта лиганд-связывающая активность АЛБ вносит вклад в его антиоксидантные свойства [30–32], в том числе, за счет специфического связывания с NO [24]. Вышеуказанные метаморфозы АЛБ могут нарушать его гидрофильные свойства, определяющие поддержание онкотического давления, т.е. способность уравнивать тенденцию жидкости вытекать из сосудистой системы в ткани [24, 33, 34]. Например, при бурном развитии катаболических процессов (белково-энергетическая недостаточность, саркопения) расчет онкотического давления по концентрации общего белка крови может оказаться ошибочным, поскольку пул общего белка может еще быть сохранным, за счет предшествующей катастрофе адекватной синтетической функции печени, но наличие чрезмерного количества продуктов распада нагружают АЛБ этими ксенобиотиками, индуцируя его стереохимические модификации, существенно изменяя его биофизические свойства, прежде всего, снижающие онкотическое давление в плазме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расчет онкотического давления по концентрации общего белка, вероятно, в большинстве своем обеспечивает клинические потребности. Однако при существенной концентрации токсинов возможны клинические ситуации, при которых констатируется умеренное снижение концентрации общего белка крови, следовательно, и основного онкотического компонента – АЛБ, но наблюдается развитие выраженного отека синдрома, обусловленного существенным снижением онкотического давления вследствие конформационного изменения молекул АЛБ, «перегруженного» ксенобиотиками. В таких ситуациях необходимо прямое определение онкотического давления крови.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Arosio P, Muller T, Rajah L, Yates EV, Aprile FA, Zhang Y, Knowles TP. Microfluidic diffusion analysis of the sizes and interactions of proteins under native solution conditions. *ACS nano* 2016; 10(1): 333–341. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b04713>
2. Jr TP. All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. Academic Press; 1995
3. Зубина ИМ, Тугусева ФА, Куликова АИ. Участие сульфгидрильных групп альбумина сыворотки крови больных хроническим гломерулонефритом в поддержании нативной конформации белка. *Нефрология* 2002;6(2):39–46. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-2-39-46>
4. Зубина ИМ, Тугусева ФА, Куликова АИ. The role of sulfhydryl groups of serum albumin in blood of patients with chronic glomerulonephritis in the maintenance of native conformation of protein. *Nefrologiya* 2002;6(2):39–46. (In Russ) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-2-39-46>
5. Кожевников АД. Роль модифицированного сывороточного альбумина в патогенезе нефропатий: некоторые факты и гипотезы. *Нефрология* 1997;1(3):34–38. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1997-1-3-34-38>
6. Кожевников АД. The role of modified serum albumin in pathogenesis of renal diseases: some facts and hypotheses. *Nefrologiya* 1997;1(3):34–38. (In Russ) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1997-1-3-34-38>
7. Куликова АИ, Зубина ИМ, Тугусева ФА. Состояние альбумина сыворотки крови уремических больных при лечении регулярным гемодиализом. *Нефрология* 2002;6(1):59–67. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-1-59-67>
8. Куликова АИ, Зубина ИМ, Тугусева ФА. The state of serum albumin in uraemic patients treated with chronic haemodialysis. *Nefrologiya* 2002;6(1):59–67. (In Russ) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2002-6-1-59-67>
9. Тугусева ФА, Зубина ИМ, Куликова АИ, Козлов ВВ, Бондаренко ИБ. Использование флуориметрического метода определения общей и эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови больных с заболеваниями почек. *Нефрология* 1998;2(4):37–42. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1998-2-4-37-42>
10. Тугусева ФА, Зубина ИМ, Куликова АИ, Козлов ВВ, Бондаренко ИБ. The use of the fluorescent method of determination of the total and the effective serum albumin concentration in patients with renal diseases. *Nefrologiya* 1998;2(4):37–42. (In Russ) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1998-2-4-37-42>
11. Vanholder R, Fouque D, Glorieux G et al. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:360–373. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00033-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00033-4)
12. Viaene L, Annaert P, Loo de H, Poesen R, Evenepoel P, Meijers B. Albumin is the main plasma binding protein for indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate. *Biopharm Drug Dispos* 2013;34:165–175. <https://doi.org/10.1002/bdd.1834>
13. Зубина ИМ. Физико-химические свойства альбумина и его функциональная полноценность при хроническом гломерулонефрите: дис. канд биол наук: 14.00.46. СПб., 2001; 33–36
14. Zubina IM. Physical and chemical properties of albumin and its functional usefulness in chronic glomerulonephritis: 14.00.46. SPb, 2001; 33–36. (In Russ)
15. Devine E, Krieter DH, Rütth M, Jankovski J, Lemke HD. Binding affinity and capacity for the uremic toxin indoxyl sulfate. *Toxins* 2014;6(2):416–429. <https://doi.org/10.3390/toxins6020416>
16. Jansen J, Jankowski J, Gajjala PR, Wetzels JFM, Maser-euw R. Disposition and clinical implications of protein-bound uremic toxins. *Clin Sci Lond Engl* 2017;131:1631–1647. <https://doi.org/10.1042/CS20160191>
17. Suchy-Dacey AM, Laha T, Hoofnagle A et al. Tubular secretion in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN* 2016;27:2148–2155. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014121193>
18. Ямпольский М.А. Оптимизация заместительной терапии у больных с почечной недостаточностью: дис. ... канд мед наук: 14.01.20. Ростов н/Дону, 2011: 68–70
19. Yampol'skij MA. Optimization of replacement therapy in patients with renal insufficiency: dis: 14.01.20. Rostov n/Donu, 2011: 68–70 (In Russ)
20. Корячкин ВА, Эмануэль ВЛ, Страшнов ВИ. Диагностика в анестезиологии и интенсивной терапии. СпецЛит, СПб., 2021; 416
21. Koryachkin VA, Emanuel VL, Strashnov VI. Diagnostics in anesthesiology and intensive care. SpecLit, SPb., 2021; 416. (In Russ)
22. Эмануэль ВЛ, Ланда СБ, Измайлов М. Исследование олигомерных форм белка тамма-хорсфалла у здоровых людей и больных мочекаменной болезнью методом динамического светорассеяния. *Актуальные вопросы биологической физики и химии* 2016; 1(2): 189–194
23. Emanuel' VL, Landa SB, Izmajlov M. Investigation of tamm-horsfall protein oligomeric forms of a healthy person and a urolithiasis patients by dynamic light scattering method. *Aktual'nye voprosy biologicheskoy fiziki i himii* 2016;1(2):189–194. (In Russ)
24. Onkometer bmt 923. URL: <https://www.bmt-berlin.de/wp-content/uploads/923datasheet.pdf> (Last access: 09. 11. 2022)
25. ГОСТ Р 53133.2-2008. Технологии лабораторные клинические. Контроль качества клинических лабораторных исследований. Часть 2. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов. Национальный стандарт Российской Федерации. Федеральное агентство по техническому регулированию. Изд. официальное. Стандартиформ, М., 2009; 23
26. ГОСТ R 53133.2-2008. Technologies laboratory clinical. Quality control of clinical laboratory research. Part 2. Rules for conducting intralaboratory quality control of quantitative methods of clinical laboratory research using control materials. National standard of the Russian Federation. Federal Agency for Technical Regulation. Ed. official. Standartinform, Moscow, 2009; 23. (In Russ.)
27. О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации. – Приказ Минздрава РФ от 7 февраля 2000 г. N 45. М., 2000: 45
28. On the system of measures to improve the quality of clinical laboratory research in healthcare institutions of the Russian Federation. – Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of February 7, 2000 N 45. Moscow, 2000:45. (In Russ.)
29. Al-Harathi S, Lachowicz JI, Nowakowski ME, Jaremk M, Jaremk L. Towards the functional high-resolution coordination chemistry of blood plasma human serum albumin. *Journal of inor-*

*ganic biochemistry* 2019;198:110716. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110716>

20. Desirable biological variation database specifications. URL: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Last access: 02. 11. 2022)

21. Weil MH, Henning RJ, Puri VK. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Critical Care Medicine* 1979;7(3):113–116

22. Технологии улучшения рабочих значений аналитических характеристик аналитических систем. URL: <https://appliedmetrology.analytica.ru/lecture6/> (Last access: 02. 11. 2022)

Technologies for improving the operating values of the analytical characteristics of analytical systems. URL: <https://appliedmetrology.analytica.ru/lecture6/> (Last access: 02. 11. 2022)

23. Fraser CG. Reference change values. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2012;50(5):807–812. <https://doi.org/10.1515/ccclm.2011.733>

24. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005;41(6):1211–1219. <https://doi.org/10.1002/hep.20720>

25. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal* 2014;91:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.12.003>

26. Fasano M, Curry S, Terreno E, Galliano M, Fanali G, Narciso P et al. The extraordinary ligand binding properties of human serum albumin. *IUBMB Life* 2005;57(12):787–796. <https://doi.org/10.1080/15216540500404093>

27. Kragh-Hansen U, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull* 2002;25(6):695–704. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.695>

28. Varshney A, Sen P, Ahmad E, Rehan M, Subbarao N, Khan RH. Ligand binding strategies of human serum albumin: How can the cargo be utilized? *Chirality* 2010;22(1):77–87. <https://doi.org/10.1002/chir.20709>

29. Gomella T, Cunningham M, Eyal F, Tuttle D. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishers; 2009. Fig. 2: Methods for treatment of urolithiasis 35 Asian. *J Pharm Clin Res* 2017;10(10):32–35

30. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008; 582(13):1783–1787. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.057>

31. Wei C, Nguyen SD, Kim MR, Sok DE. Rice albumin N-terminal (AspHis-His-Gln) prevents against copper ion-catalyzed oxidations. *J Agric Food Chem* 2007; 55(6):2149–2154. <https://doi.org/10.1021/jf062387g>

32. Halliwell B. Albumin – An important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988;37(4):56971. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90126-8](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90126-8)

33. Hall J, Guyton A. Pocket Companion to Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2006

34. Skillman JJ. The role of albumin and oncologically active fluids in shock. *Crit Care Med* 1976;4(2):55–61. <https://doi.org/10.1097/00003246-197603000-00003>

#### Сведения об авторах:

Проф. Пушкин Александр Сергеевич, д-р биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, e-mail: [pushkindoc@mail.ru](mailto:pushkindoc@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-2875-9521>

Мартынов Алексей Владимирович

199178, Санкт-Петербург, 18-я линия В.О., д. 29, лит. 3. ООО «ЭМСИПИ-Медикейр», врач-нефролог в обособлен-

ном подразделении, e-mail: [aleschka2905@yandex.ru](mailto:aleschka2905@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>

Арутюнян Александр Владимирович

188300, Ленинградская обл., г. Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», научный сотрудник отделения молекулярной и радиационной биофизики, e-mail: [arut61@mail.ru](mailto:arut61@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2310-1686>

Проф. Эмануэль Владимир Леонидович, д-р мед. наук

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, e-mail: [vladimireml@gmail.com](mailto:vladimireml@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

Пискунов Дмитрий Павлович

194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5. СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», врач клинической лабораторной диагностики; e-mail: [dmi6141@gmail.com](mailto:dmi6141@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>

Яковлева Анастасия Владимировна

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, заведующая лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, e-mail: [gi\\_ns@mail.ru](mailto:gi_ns@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6663-7045>

Эмануэль Владимир Сергеевич

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, старший лаборант кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), e-mail: [vladimir.emmanuel@yandex.ru](mailto:vladimir.emmanuel@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9938-247X>

Рошковская Александра Антоновна

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, студентка V курса, e-mail: [rosh00@yandex.ru](mailto:rosh00@yandex.ru) <https://orcid.org/0000-0003-4482-061X>

#### About the authors:

Prof. Alexandr S. Pushkin, PhD, DBiolSci

197022, Russia, Saint-Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, e-mail: [pushkindoc@mail.ru](mailto:pushkindoc@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>

Alexey V. Martynov

199178, Russia, Saint-Petersburg, ln. 18th V.O., 29, lit. 3, Separate subdivision of EMCIPi-Medicair LLC, nephrologist, e-mail: [aleschka2905@yandex.ru](mailto:aleschka2905@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>

Alexandr V. Arutyunyan

188300, Russia, Leningradskaya Oblast, Gatchina, 1, mkr. Orlova roshcha, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P.Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», Researcher, Department of Molecular and Radiation Biophysics, e-mail: [arut61@mail.ru](mailto:arut61@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2310-1686>

Prof. Vladimir L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci  
197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine, e-mail: vladimirem1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

Dmitry P. Piskunov  
194354, Saint-Petersburg, Uchebny lane, 5 “City Multiprofile Hospital № 2”, clinical laboratory diagnostics specialist, e-mail: dmi6141@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9752-2539>

Anastasiia V. Iakovleva  
197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, head of laboratory, clinical laboratory diagnostics specialist, e-mail: gi\_ns@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6663-7045>

Vladimir S. Emanuel  
197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, senior laboratory assistant of the Department of General Medical Practice (Family

Medicine), email vladimir.emmanuel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9938-247X>

Alexandra A. Roshkovskaya  
197022, Russia, Saint-Petersburg, st. L. Tolstoy, d. 6-8, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, student, e-mail: rosh00@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-061X>

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

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

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

Статья поступила в редакцию 10.12.2022;  
одобрена после рецензирования 15.04.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 10.12.2022;  
approved after reviewing 15.04.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

© С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), Л.Ю. Милованова, Д.Т. Абдурахманов, М.В. Таранова, А.В. Волков, 2023  
УДК [616.13-002-02 : 616.36-002.2-004] : 615.281

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-44-52

EDN: FMBNDA

## ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ С HCV-АССОЦИИРОВАННЫМ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ – ВСЕГДА ЛИ ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ ВИРУСА ВОЗМОЖНО ДОСТИЖЕНИЕ ПОЛНОГО КЛИНИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТОВ?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Применение препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) приводит к достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) у 95–100 % больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом (HCV-KB). Однако у некоторых больных, несмотря на эрадикацию вируса, сохраняются клинические и иммунологические маркеры васкулита. **ЦЕЛЬ.** Оценить клинический и иммунологический ответы у больных с HCV-KB в сопоставлении с больными «бессимптомной» HCV-ассоциированной криоглобулинемией (HCV-KГ) после достижения УВО с помощью ПППД при длительном динамическом наблюдении (12 мес). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 45 больных: 23 с HCV-KB и 22 с HCV-KГ, которым проводили противовирусную терапию ПППД. Клинико-иммунологические, вирусологические данные были оценены: до лечения, через 12 нед (3 мес) и 48 нед (12 мес) после окончания лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** После проведенного курса ПППД УВО был констатирован у всех 45 (100 % больных). У больных с HCV-KB иммунологический ответ (полный и частичный) наблюдали к 12-й неделе (УВО<sub>12</sub>) – у 56,5 % и к 48-й неделе (УВО<sub>48</sub>) – у 73,9 %. У 6 больных (26,1 %) иммунологический ответ не был достигнут к УВО<sub>48</sub>. Частота полного и частичного клинического ответа через 12 нед после окончания лечения на сроке УВО<sub>12</sub> у больных с HCV-KB составила 65,2 %, к сроку УВО<sub>48</sub> составило 78,3 %. У 5 (21,7 %) – отдельные проявления криоглобулинемического васкулита (KB) сохранялись и/или рецидивировали. У больных с HCV-KГ частота полного и частичного иммунологического ответа после терапии ПППД составила к сроку УВО<sub>12</sub> 77,3 % и на сроке УВО<sub>48</sub> – 86,3 %. Отсутствие ответа наблюдалось у 3 больных и характеризовалось криоглобулинемией следового уровня. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У большинства больных с HCV-KB эрадикация HCV с помощью ПППД приводит к достижению клинико-иммунологической ремиссии заболевания. Однако у 20 % больных сохраняются/рецидивируют проявления KB сразу после окончания лечения или наблюдаются более поздние рецидивы. Основываясь на этих наблюдениях, больным с HCV-KB, особенно с исходным тяжелым поражением кожи, почек, требуется долгосрочный мониторинг после достижения УВО.

**Ключевые слова:** криоглобулинемический васкулит, HCV-инфекция, препараты прямого противовирусного действия, иммунологический ответ, клинический ответ, устойчивый вирусологический ответ

**Для цитирования:** Милованова С.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Милованова Л.Ю., Абдурахманов Д.Т., Таранова М.В., Волков А.В. Терапия препаратами прямого противовирусного действия у больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом – всегда ли после эрадикации вируса возможно достижение полного клинического и иммунологического ответов? *Нефрология* 2023;27(3):44-52. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-44-52. EDN: FMBNDA

# THERAPY WITH DIRECT ANTIVIRAL DRUGS IN PATIENTS WITH HCV-ASSOCIATED CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS – IS IT ALWAYS POSSIBLE TO ACHIEVE COMPLETE CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL RESPONSES AFTER THE VIRUS ERADICATION?

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

<sup>1-5</sup> Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

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

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

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

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

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

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

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

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** The use of direct acting antiviral drugs (DAAs) leads to the achievement of a stable virological response (SVR) in 95–100 % of patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis (HCV-CV). However, in some patients, despite the eradication of the virus, clinical and immunological markers of vasculitis still remain. **THE AIM:** to evaluate clinical and immunological responses in patients with HCV-CV in comparison with patients with "asymptomatic" HCV-associated cryoglobulinemia (HCV-CG) after achieving SVR with the help of DAAs with long-term dynamic observation (12 months). **PATIENTS AND METHODS:** The study included 45 patients: 23 with HCV-CV and 22 with "asymptomatic" HCV-CG, who underwent antiviral therapy with DAAs. Clinical-immunological, virological data were evaluated: before treatment, 12 weeks (3 months) and 48 weeks (12 months) after the end of treatment. **RESULTS:** After a course of DAAs, SVR was diagnosed in all 45 (100 % of patients). In patients with HCV-CV, an immunological response (complete and partial) was observed by week 12 (SVR<sub>12</sub>) – in 56.5 % and by week 48 (SVR<sub>48</sub>) – in 73.9 % patients. In 6 patients (26.1 %), the immunological response was not achieved by SVR<sub>48</sub>. The rate of complete and partial clinical response 12 weeks after the end of treatment at the SVR<sub>12</sub> period in patients with HCV-CV was 65.2 %, to the time of SVR<sub>48</sub> amounted to 78.3 % patients. In 5 (21.7 %) individual manifestations of CV persisted and/or relapsed. In patients with HCV-CG, the frequency of complete and partial immunological responses after DAAs therapy was 77.3 % – by SVR<sub>12</sub> and 86.3 % – by SVR<sub>48</sub>, respectively. No response was observed in 3 patients and it was characterized by trace-level of cryoglobulinemia. **CONCLUSION:** In most patients with HCV-CV eradication of HCV with help of DAAs leads to the achievement of clinical and immunological remission of the disease. However, in 20 % of patients manifestations of HCV-CV persist / recur immediately after the end of treatment or later relapses are observed. Based on these observations, patients with HCV-CV, especially those with severe underlying skin and kidney disease, are required long-term monitoring after SVR is achieved.

**Keywords:** cryoglobulinemic vasculitis, HCV infection, direct antiviral drugs, immunological response, clinical response, sustained virological response (SVR)

**For citation:** Milovanova S.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Milovanova L.Yu., Abdurakhmanov D.T., Taranova M.V., Volkov A.V. Therapy with direct antiviral drugs in patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis – is it always possible to achieve complete clinical and immunological responses after the virus eradication? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):44-52. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-44-52. EDN: FMBNDA

## ВВЕДЕНИЕ

Накопленный к настоящему времени опыт применения в лечении больных с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом (HCV-КВ) препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), показал, что эти лекарственные средства, селективно блокируя различные этапы внутриклеточной репликации вируса, обладают высокой эффективностью (элиминация вируса происходит в 95 % случаев), хорошей переносимостью, отсутствием серьезных нежелательных явлений. У большинства больных элиминация вируса при-

водит к регрессу и/или полному исчезновению (в том числе внепеченочных) проявлений заболевания [1–4]. Однако у части больных, несмотря на эрадикацию вируса, сохраняются или рецидивируют криоглобулинемия (КГ) и клинические проявления системного васкулита [5–7]. В целом, отдаленный прогноз, частота и причины недостижения полной ремиссии с возможностью рецидива иммунологических и клинических проявлений криоглобулинемического васкулита (КВ) у больных с HCV-инфекцией после достижения УВО остаются до конца не ясными.

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-лабораторная характеристика больных до начала лечения ПППД (исходные данные по группам)****Clinical and laboratory characteristics of patients before the start of treatment with PPD (baseline data by group)**

| Признаки, частота, выраженность         | Больные с HCV-KB (n=23) группа I | Больные с HCV-KГ (n=22) группа II | p            |
|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Женский пол, n (%)                      | 17 (73,9)                        | 16 (72,7)                         | 0,815        |
| Средний возраст, лет                    | 56,4±7,2                         | 54,6±9,4                          | 0,723        |
| Уровень HCV-RНК, копий/мл               | 3,9±2,2×10 <sup>6</sup>          | 3,2±2,0×10 <sup>6</sup>           | 0,542        |
| Генотип HCV                             |                                  |                                   |              |
| 1a n, %                                 | 1 (4,3)                          | 2 (9,1)                           | 0,095        |
| 1b n, %                                 | 14 (60,8)                        | 13 (59,1)                         | 0,879        |
| 2 n, %                                  | 3 (13,0)                         | 2 (9,1)                           | 0,617        |
| 3 n, %                                  | 5 (21,7)                         | 5 (22,7)                          | 0,896        |
| Цирроз печени n, %                      | 14 (60,9)                        | 15 (68,2)                         | 0,617        |
| Криокрит, %                             | 3,4 (1,4–6,3)                    | 1,6 (1,2–2,6)                     | <b>0,003</b> |
| Уровень РФ, МЕ/мл                       | 110 (32–990)                     | 16 (10–42)                        | <b>0,007</b> |
| C4-компонент, г/л                       | 0,05 (0,01–0,08)                 | 0,10 (0,08–0,19)                  | <b>0,023</b> |
| М-градиент, n (%)                       | 6 (26,1)                         |                                   |              |
| Пурпура, n (%)                          | 20 (86,9)                        |                                   |              |
| Язвенно-некротический ангиит, n (%)     | 3 (13,0)                         |                                   |              |
| Артралгии, n (%)                        | 13 (56,5)                        |                                   |              |
| Периферическая полинейропатия, n (%)    | 9 (39,1)                         |                                   |              |
| Сенсорная полинейропатия, n (%)         | 6 (26,1)                         |                                   |              |
| Сенсорно-моторная полинейропатия, n (%) | 3 (13,0)                         |                                   |              |
| Поражение почек, n (%)                  | 10 (43,5)                        |                                   |              |
| Поражение легких, n (%)                 | 3 (13,0)                         |                                   |              |
| Вторичный синдром Шегрена, n (%)        | 4 (17,4)                         |                                   |              |

РФ – ревматоидный фактор (норма = <20 МЕ/мл); C4 – уровень C4-компонента комплемента (норма = 0,1–0,4 г/л).

Целью настоящего исследования было оценить особенности иммунологического и клинического ответов после эрадикации вируса у больных с HCV-KB в сопоставлении с больными с «бессимптомной» HCV-KГ с помощью ПППД при длительном динамическом наблюдении (12 мес).

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

В исследование было включено 45 больных с хронической HCV-инфекцией и смешанной КГ, наблюдавшихся в Клинике «Ревматологии, нефрологии и профпатологии» им. Е.М. Тареева в период с 2017 по 2020 г. Больные были разделены на 2 группы: 23 больных – с криоглобулинемическим васкулитом (HCV-KB) – (группа I) и 22 больных – с «бессимптомной» криоглобулинемией (HCV-KГ) – (группа II). Обе группы были сопоставимы по: полу, возрасту, уровню HCV-RНК в сыворотке крови, генотипу HCV, наличию цирроза печени – на момент начала терапии (табл. 1).

Среди 45 больных (23 больных с HCV-KB и 22 больных с HCV-KГ), получивших терапию ПППД (табл. 2), преобладали женщины – 17 (73,9%) в группе I и 16 (72,7%) – в группе II, воз-

раст к началу терапии составил 56,4 ± 7,2 и 54,5 ± 9,4 года соответственно. Не выявлено различия между группами до начала терапии ПППД по исходной вирусной нагрузке и генотипу (у большинства больных обеих групп выявлен генотип HCV-1b) (см. табл. 2). В то же время в группе II оказалось больше больных с циррозом печени, однако разница с группой I не достигла статистической значимости (см. табл. 1).

Среди больных с HCV-KB (группа I) по сравнению с больными с HCV-KГ (группа II) статистически значительно чаще регистрировали более высокий уровень криокрита – разница по среднему показателю с группой II

была высоко достоверна (p = 0,003). У больных с HCV-KB (группа I) по сравнению с больными с HCV-KГ (группа II) отмечено более значимое повышение ревматоидного фактора – РФ (p = 0,007). У всех 23 больных с HCV-KB наблюдалась гипокомplementемия, которая была выявлена только у 7 больных из группы с HCV-KГ (раз-

Таблица 2 / Table 2

**Схемы противовирусной терапии****Antiviral therapy regimens**

| Схемы лечения | Все больные (n=45) | Больные с HCV-KB (n=23), группа I | Больные с HCV-KГ (n=22), группа II |
|---------------|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| ASU+DAC       | 3                  | 1                                 | 2                                  |
| SOF+LED       | 5                  | 3                                 | 2                                  |
| SOF+DAC       | 15                 | 7                                 | 8                                  |
| SOF+LED+RV    | 3                  | 1                                 | 2                                  |
| SOF+SIM       | 2                  | 1                                 | 1                                  |
| SOF+VEL       | 7                  | 2                                 | 5                                  |
| SOF+DAC+RV    | 7                  | 6                                 | 1                                  |
| Viekira-PAK   | 3                  | 2                                 | 1                                  |

ASU+DAC – асунапревир + даклатасвир; SOF+ LED – софосбувир + ледипасвир; SOF+DAC – софосбувир + даклатасвир; SOF+DAC+ASU – софосбувир + даклатасвир + симепревир; SOF+SIM – софосбувир + симепревир; SOF+VEL – софосбувир + велпатасвир; RV – рибавирин.

ница по этому показателю также достоверна), у больных с HCV-KB снижение C4 было более выраженным ( $p=0,023$ ).

У 6 (26,1%) больных с HCV-KB (группа I) до начала противовирусной терапии, по результатам иммуноэлектрофореза белков сыворотки, выявлена моноклональная гаммапатия (М-градиент), у 2 – в последующем, несмотря на эрадикацию вируса, развилась В-клеточная неходжкинская лимфома (В-НХЛ).

В целом, у больных с HCV-KB (группа I) более значимые иммунологические сдвиги ассоциировались с широким спектром клинических проявлений, среди которых наиболее часто выявлялись пурпура (86,9%), в отдельных случаях – с язвенно-некротическими изменениями (13,1%), артралгии (56,5%). Реже отмечались органные поражения: периферическая полиневропатия (39,1%) и поражение почек – гломерулонефрит (43,5%), вторичный синдром Шегрена (13,1%), поражение легких (17,4%).

Диагноз хронический гепатит С (ХГС) устанавливали на основании наличия антител к HCV и выявления РНК HCV методом ПЦР не менее чем за 6 мес до исследования. Всем пациентам определяли генотип HCV и уровень виремии. Диагноз цирроза печени подтверждали неинвазивными тестами (эластометрия на аппарате «FibroScan»), УЗИ (расширение вен портальной системы, спленомегалия, асцит), данными ЭГДС (наличие варикозного расширения вен пищевода и желудка различной степени выраженности).

У всех обследуемых больных оценивали: наличие цирроза печени, результаты иммунологического исследования с определением криоглобулинов, РФ, С4-компонента комплемента. Согласно стандартным критериям диагностики KB [8], учитывали клинические проявления – поражения кожи, нервной системы, почек, суставов, мышц, легких, вторичный синдром Шегрена. Поражение почек оценивали по выраженности суточной протеинурии (СПУ), гематурии (ГУ), стадии хронической болезни почек – ХБП (pCKF по CKD-EPI). Всем больным из двух групп исследования проводили определение криоглобулинов в сыворотке крови по методу R. Pellicano [9]. Величину криокрита определяли по отношению осажденных криоглобулинов к общему объему сыворотки (в процентах).

**Методы лечения:** всем 45 больным проведено лечение прямыми противовирусными препаратами (ПППД), схема и продолжительность (12 или 24 нед) были подобраны на основе генотипа/подтипа вируса (HCV), предшествующей терапии

и тяжести заболевания печени в соответствии с рекомендациями EASL [10]. При этом обе группы больных существенно не различались по составу применяемых схем ПБТ, большинство из них содержали софосбувир (табл. 2). Устойчивый вирусологический ответ (УВО<sub>12</sub>) диагностировался при неопределяемом уровне РНК HCV через 12 нед после прекращения лечения. Уровень РНК HCV оценивали исходно (до лечения), в конце лечения, через 12 и 48 нед после окончания лечения.

После завершения ПБТ все больные продолжали наблюдаться в клинике им. Е.М. Тареева. Степень (полноту) иммунологического и клинического ответов на лечение оценивали в динамике на сроках УВО<sub>12</sub> и УВО<sub>48</sub>, т.е. через 12 и 48 нед после эрадикации вируса.

Иммунологический ответ был определен как «полный» при невыявлении криоглобулинов в крови, нормализации сывороточного уровня РФ и комплемента. «Частичный» иммунологический ответ – при улучшении этих параметров более чем на 50% от исходных, и «отсутствие ответа» – при сохранении исходного уровня или когда улучшение было менее половины от исходного уровня.

«Полный» клинический ответ считали достигнутым при исчезновении всех исходных клинических проявлений KB, «частичный» клинический ответ – при исчезновении или улучшении, как минимум, половины исходных симптомов и «недостижение ответа» – при отсутствии улучшения или сохранении более половины исходных симптомов KB.

#### **Статистические методы исследования.**

Для оценки основных характеристик больных в начале и конце исследования использовали стандартные параметры описательной статистики: медиана с межквартильным диапазоном (IQR) – для ненормально распределенных количественных значений, среднее значение со стандартным отклонением (SD) – для нормально распределенных количественных значений и частоту  $n$  (%) – для качественных значений. Для анализа различий между группами применяли критерий  $\chi^2$  – для качественных значений и U-критерий Манна–Уитни – для количественных значений. Все различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ . Для выявления и оценки силы связи между двумя количественными переменными рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы «SPSS версия 21.0» (Чикаго, Иллинойс, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Характеристика вирусологического ответа на лечение ПППД обследованных больных.**

После проведенного курса ПППД через 12 нед УВО<sub>12</sub> был достигнут у всех 45 (100%) больных. Серьезных нежелательных явлений, кроме развития интенсивного кожного зуда у одного больного (прием ПППД был прекращен на 16-й неделе, но при этом достигнут УВО), отмечено не было.

**Характеристика иммунологического ответа на лечение ПППД.**

В соответствии с ранее приведенными критериями, среди больных с HCV-KB частота иммунологического ответа: полного – исчезновение КГ, нормализация РФ и С<sub>4</sub> и частичного (улучшение показателей КГ, РФ и С<sub>4</sub> более чем на 50%) – наблюдалась к моменту достижения УВО<sub>12</sub> у 13 (56,5%) больных и увеличилась – в последующем составив к моменту достижения УВО<sub>48</sub> 17 (73,9%) больных (табл. 3).

Таким образом, у 6 (26,1%) больных с HCV-KB с достигнутой авиремией иммунологические сдвиги: повышение РФ, КГ и снижение С<sub>4</sub> сохранялись к сроку УВО<sub>48</sub> и далее, что было расценено нами как «отсутствие ответа».

У больных с HCV-KГ (группа II) при меньшей исходной степени выраженности иммунологических сдвигов отмечался пролонгированный иммунологический ответ: к сроку УВО<sub>12</sub> частота полного и частичного ответов, в целом, составила 77,3%, к сроку УВО<sub>48</sub> – 86,3%. У 3 больных – КГ

следового уровня выявлялась и далее в течение всего периода наблюдения.

**Характеристика клинического ответа на разных сроках после лечения ПППД.**

Уже через 12 нед после окончания лечения на сроке УВО<sub>12</sub> суммарная частота полного и частичного клинического ответов у больных с HCV-KB составила 65,2%. Клинический ответ, так же как и иммунологический, имел пролонгированный характер – к сроку УВО<sub>48</sub> частота полного и частичного ответов увеличилась до 78,3%. У 5 (21,7%) – отдельные проявления KB сохранялись и/или рецидивировали. К завершению лечения пурпура полностью регрессировала у 15 (65,2%) больных, число больных, показавших улучшение, не изменилось к УВО<sub>48</sub>. У 5 (21,7%) – кожная пурпура имела персистирующее течение, выявлялась на протяжении всего срока наблюдения, в том числе, среди 3 больных с язвенно-некротическими изменениями кожи после первоначального улучшения с эпителизацией кожных дефектов произошел рецидив язвенно-некротического ангиита через 12 и 48 нед после достижения и сохранения УВО.

Среди 9 больных с поражением периферической нервной системы (ПНС) у 6 (26,1%) стойкое улучшение наблюдалось быстро – к сроку УВО<sub>12</sub> и сохранялось до УВО<sub>48</sub>, но у 3 (13%) больных парестезии и нарушение чувствительности сохранялись на всем протяжении наблюдения.

Среди 10 больных с поражением почек у 4 (40%) отмечено улучшение клинических сим-

Таблица 3 / Table 3

**Клинико-иммунологические данные больных по группам исходно, через 12 нед (УВО<sub>12</sub>), 48 нед (УВО<sub>48</sub>)**

**Clinical and immunological data of patients by groups initially, after 12 weeks (SVR<sub>12</sub>), 48 weeks (SVR<sub>48</sub>)**

| Параметры                                         | Больные с HCV-KB (n=23), группа I |                 |                 |              | Больные с HCV-KГ (n=22), группа II |                 |                 |              |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------|
|                                                   | исходно                           | УВО12           | УВО48           | p для тренда | исходно                            | УВО12           | УВО48           | p для тренда |
| HCVRNA, n (%)                                     | 3,9±2,2·10 <sup>6</sup>           | –               | –               |              | 3,2±2,0·10 <sup>6</sup>            | –               | –               |              |
| Криокрит, n (%)                                   | 3,4(1,4–6,3)                      | 1,1(0–1,6)      | 0,60(0–0,7)     | <b>0,002</b> | 1,6(1,2–2,6)                       |                 |                 | 0,024        |
| С4-комплемента (г/л)                              | 0,05(0,01–0,08)                   | 0,12(0,05–0,15) | 0,15(0,08–0,18) | <b>0,013</b> | 0,10(0,08–0,19)                    | 0,15(0,09–0,17) | 0,17(0,12–0,21) | <b>0,012</b> |
| РФ (МЕ/мл)                                        | 110(32–990)                       | 48(20–76)       | 32(16–57)       | <b>0,027</b> | 18(14–48)                          | 14(11–22)       | 12(11–16)       | <b>0,047</b> |
| М-градиент, n (%)                                 | 6(26,1)                           | 5(21,7)         | 3(13,0)         | <b>0,016</b> |                                    |                 |                 |              |
| Иммунологический ответ (полный, частичный), n (%) |                                   | 15(62,5)        | 17(73,9)        | 0,054        |                                    | 17(77,3)        | 19(86,3)        | <b>0,039</b> |
| Пурпура, n (%)                                    | 20(86,9)                          | 5(21,7)         | 5(21,7)         | <b>0,032</b> |                                    |                 |                 |              |
| Язвенно-некротический ангиит, n (%)               | 3(13,0)                           | 1(4,3)          | 3(13,0)         | 0,067        |                                    |                 |                 |              |
| Периферическая полиневропатия, n (%)              | 9(39,1)                           | 3(13,0)         | 3(13,0)         | <b>0,048</b> |                                    |                 |                 |              |
| Поражение почек, n (%)                            | 10(43,5)                          | 6(26,1)         | 4(17,4)         | <b>0,016</b> |                                    |                 |                 |              |
| Клинический ответ (полный, частичный), n (%)      |                                   | 13(56,5)        | 17(73,9)        | <b>0,036</b> |                                    |                 |                 |              |

птомов (снижение протеинурии, эритроцитурии, повышение рСКФ) уже к сроку УВО<sub>12</sub> и у 2 больных – к сроку УВО<sub>24</sub>. У оставшихся 4 больных улучшения не произошло, среди них у 2 – возникло обострение гломерулонефрита в виде появления нефротического и остронефритического синдромов, что потребовало назначение иммуносупрессивных препаратов.

К сроку УВО<sub>48</sub> у 5 больных сохранялись клинические проявления КВ: пурпура – у 5 (100%), язвенно-некротический ангиит – у 3 (50%), полинейропатия – у 3 (50%), поражение почек – у 4 (66,7%) – мы расценили этих больных как не ответивших на лечение.

Среди 6 (26,1%) наблюдаемых нами больных с HCV-KB с выявленной моноклональной гаммапатией (М-градиентом) у 1 больного через полтора года после окончания ПБТ была впервые диагностирована диффузная крупноклеточная лимфома. Важно отметить, что у данного больного HCV-KB характеризовался язвенно-некротическим поражением кожи, артралгиями, поражением легких, а также вторичным синдромом Шегрена, что свидетельствует о тяжелом течении КВ. Даже после успешной противовирусной терапии (ПБТ) в данном случае сохранялись симптомы васкулита. У другой больной исходно наблюдались моноклональная секреция (М-градиент), спленомегалия, увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов, по результатам МСКТ, однако, при трепанобиопсии данных за лимфопролиферативное заболевание получено не было. Через год после окончания ПБТ с достижением УВО у больной появились лихорадка, увеличение размеров селезенки до 28,5 x 22,0 см. Проведена спленэктомия с гистологическим исследованием, которая позволила диагностировать лимфому из клеток маргинальной зоны. У остальных 4 больных с выявленным М-градиентом до начала ПБТ отмечено значительное его снижение/исчезновение после достижения УВО<sub>48</sub>.

Одной из задач работы был поиск маркеров отсутствия клинического и иммунологического ответа на период УВО<sub>12-48</sub> для определения их прогностического значения в оценке эффективности ПБТ у больных с HCV-KB.

Ни продолжительность лечения (12 нед или 24 нед) ( $p > 0,05$ ), ни различия в схемах ПППД ( $p > 0,05$ ) не имели влияния на клинические и иммунологические результаты. Несмотря на то, что большинство проявлений васкулита исчезли или улучшились, у 6 больных сохранялись/рецидивировали клинические и иммунологические проявления васкулита. У всех этих пациентов исходно

(до лечения) диагностированы более тяжелое поражение кожи (язвенно-некротический ангиит), почек (нефротический, остронефритические синдромы). У 5 из них диагностированы цирроз печени, исходно более высокий уровень РФ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

С современных позиций, целью терапии больных с HCV-KB является достижение полного ответа, который складывается из вирусологического (эрадикация вируса), клинического (регресс клинических проявлений васкулита), а также иммунологического (исчезновение КГ, нормализация РФ, комплемента) ответов [4, 11].

Ранее при применении интерферона (ИНФ) и рибавирина (РВ), в том числе, и нами показано, что больные с КВ и смешанной КГ имели значительно ниже частоту УВО<sub>12</sub> по сравнению с больными с HCV. Наличие смешанной КГ рассматривалось как фактор неблагоприятного прогноза ответа на это лечение [12].

Результаты лечения больных с HCV-KB значительно продвинулись вперед благодаря внедрению в практику новых ПППД. В большинстве работ, проведенных за последнее время, показано, что при применении и ПППД возможно достижение УВО у большинства больных с КВ, причем его частота сопоставима с частотой УВО у больных с бессимптомной КГ. Также было отмечено положительное влияние терапии ПППД на отдаленный прогноз заболевания (длительность клинической ремиссии, уменьшение частоты рецидивов) [2, 6].

В настоящем исследовании УВО после лечения ПППД был достигнут у всех 45 (100%) больных с КВ и смешанной КГ, ассоциированных с HCV-инфекцией, что соответствует данным литературы и полученным нами ранее результатам (более чем в 95% случаев) при минимальном риске ( $< 10\%$ ) нежелательных явлений по сравнению с терапией препаратами интерферона (ИНФ) [3, 5, 13].

Стало очевидным, что применение ПППД позволяет не только повысить эффективность лечения, но и проводить его у больных с активными формами васкулита, декомпенсированным циррозом печени, что в эпоху ИНФ было сопряжено с большим числом нежелательных явлений. В данном исследовании у большей части – 68,2% больных с HCV-КГ и 60,9% больных с HCV-KB – диагностирован цирроз печени, у всех больных был получен УВО, ни у одного больного, в том числе, с признаками декомпенсации, не было серьезных нежелательных явлений, что подтверждает преи-

мущество этого класса препаратов у данной категории больных.

Однако опыт лечения ПППД показал, что, несмотря на высокую частоту достижения УВО, не у всех больных удалось достичь полного иммунологического ответа, у значительной части больных сохранялись иммунологические маркеры лимфопролиферации – выявление КГ, повышение активности РФ, снижение уровня комплемента, которые, хотя и имели тенденцию к снижению со временем, но полностью не регрессировали. Это свидетельствует о пролонгированном характере иммунологического ответа на HCV-инфекцию, связанном, как предполагается, с тем, что пролиферация В-лимфоцитов и продукция КГ становятся независимыми от стимуляции вирусом и могут продолжаться в условиях авиремии.

Некоторые клинические симптомы – поражение почек, периферической нервной системы, кожи, легких могут сохраняться длительное время или появляться вновь, несмотря на продолжающуюся авиремию. Некоторые авторы считают, что это связано с длительно текущим васкулитом, вызывающим необратимые изменения в пораженных органах [4].

В нашем исследовании более длительное наблюдение за больными с HCV-KB (12 мес) показало, что частота иммунологического и клинического ответа увеличивалась через более длительный срок после достижения УВО. Действительно, по сравнению с нашими ранними наблюдениями и данными литературы последних лет иммунологический ответ с нормализацией иммунологических показателей достигается у 70% пациентов, ответивших на лечение ПППД, только к 1–2-му году наблюдения.

Сходные результаты получили M. Bonacci et al. [1, 2], которые, так же как и мы, на основе динамического наблюдения больных с HCV-KB (более 2 лет) после окончания терапии ПППД, показали, что необходимо более длительное время для реверсии экспансии В-лимфоцитов. В подтверждение этому положению С. Comarmond et al. [14] отметили снижение числа аутореактивных В-лимфоцитов спустя 24 нед после терапии ПППД.

В нашем наблюдении больные с поражением кожи (язвенно-некротический ангиит), почек, периферической нервной системы также имели низкую частоту иммунологического и клинического ответов на лечение, несмотря на достижение УВО, и большинству в дальнейшем потребовалось в результате проведение иммуносупрессивной терапии, лечение препаратами моноклональных CD20-антител – ритуксимабом.

Действительно, по нашим данным, у небольшого числа больных (менее 20%) циркулирующие криоглобулины сохраняются длительный период времени после прекращения терапии (12 мес и более), из чего следует, что остаточная иммунологическая активация может сохраняться, несмотря на ликвидацию вируса. Клональная экспансия CD21(low) V(H)1-69(+) В-клеток может зависеть от постоянной стимуляции HCV, тогда как их MZ-подобные аналоги, сохраняющие невосприимчивость к стимуляции TLR9 (Toll-like receptor 9), могут сохраняться в течение нескольких месяцев после эрадикации HCV. Длительное выживание MZ-подобных В-клеток после отмены первоначального провоцирующего стимула (вирусного триггера) может способствовать накоплению аутореактивных В-клеток [15].

L. Gradnani et al. [7] провели оценку остаточной клональности В-клеток с использованием проточной цитофлуориметрии клеток костного мозга, определения соотношения к/л свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки и выявления хромосомной транслокации – t (14;18) в периферических В-лимфоцитах у больных с HCV-KB, стратифицированных на основе персистенции/рецидива васкулита в течение длительного периода наблюдения (12 мес) после терапии. Авторы выявили исходно более высокую частоту измененного соотношения к/л свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и более высокую частоту хромосомной транслокации – t (14;18) среди лиц с сохранением в дальнейшем или рецидивом симптомов KB. Кроме того, имела четкая прямая корреляция между наличием остаточной клональной экспансии В-лимфоцитов и сохранением/рецидивом симптомов HCV-KB.

На это указывают и наши собственные данные о возникновении у больных с KB поздних (в сроки свыше 6 мес после ПБТ) рецидивов васкулита и даже развития В-НХЛ при сохранении авиремии [5]. Среди наблюдавшихся нами 6 больных с HCV-KB с персистенцией КГ, у которых, несмотря на достигнутый УВО<sub>12</sub> и первоначально отмеченное уменьшение клинических симптомов, развилось обострение KB в сроки 6–12 мес после констатации УВО<sub>12</sub>, при этом у всех – с обострением пурпуры, симптомов со стороны почек, ПНС. У 2 из наблюдавшихся нами больных с HCV KB, у которых, наряду с персистирующей КГ, наблюдалась стойкая олигосекреторная моноклональная гаммапатия (М-градиент), диагностирована В-НХЛ – диффузная крупноклеточная и индолентная – из клеток маргинальной зоны селезенки. При этом у этих больных отмечались

длительный период инфицирования HCV до начала ПВТ, упорная рецидивирующая пурпура на всем протяжении наблюдения, синдром Шегрена, который при КГ связывают с плохим прогнозом и риском В-НХЛ.

Неоднозначно мнение относительно влияния ПППД на В-НХЛ. В течение многих лет ИФН-альфа, учитывая его мощную антипролиферативную активность, использовали для лечения некоторых лимфо- и миелопролиферативных заболеваний, в том числе, хронического миелоидного лейкоза, миеломы и вялотекущих неходжкинских лимфом. Также считалось, что ИФН-альфа вместе с элиминацией РНК HCV может противодействовать клональной экспансии и образованию криоглобулинов [2, 4]. В то же время, ПППД, способные подавлять вирусную репликацию намного эффективнее, чем схемы на основе ИФН, не обладают в такой же степени антипролиферативными свойствами и, следовательно, менее эффективны в устранении моноклональной пролиферации В-клеток и КГ [12, 16]. Так, в сообщении L. Arcaini et al. [16] все пациенты с индолентными В-НХЛ достигли УВО (кроме одного – с декомпенсированным циррозом печени), однако, гематологический ответ оказался менее удовлетворительным. Только у 32% больных была получена полная ремиссия В-НХЛ, а в большинстве случаев частичной ремиссии отмечались рецидив или прогрессирование заболевания, которые потребовало проведения химио/ иммунотерапии. Наибольшая эффективность отмечена в отношении лимфом маргинальной зоны селезенки, при других типах лечение ПППД было малоэффективным.

Таким образом, проблему лечения больных с HCV-КВ и HCV-КГ нельзя считать полностью решенной, несмотря на внедрение в терапию ПППД с высоким противовирусным эффектом. Наше исследование подтверждает, что терапия ПППД у пациентов с HCV-ассоциированным КВ вызывает вирусологический ответ у 100% больных с HCV-ассоциированным КВ, но при этом дает недостаточно удовлетворительный клинический и иммунологический ответы.

Важным аспектом, который следует учитывать, является оптимизация сроков начала лечения ПППД с целью ранней элиминации вируса пока индуцированная В-клеточная лимфопролиферация не становится независимой (необратимой) от вирусной репликации. Наши данные указывают на необходимость длительного наблюдения за больными с HCV-КВ после достижения УВО, наличие персистенции КГ и связанных с ней клинических проявлений HCV-КВ указывает на не-

обходимость присоединения патогенетических иммуносупрессивных средств.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Bonacci M., Lens S., Mariño Z. et al. Long-Term Outcomes of Patients With HCV-Associated Cryoglobulinemic Vasculitis After Virologic Cure. *Gastroenterology* 2018; 155 (2): 311–315. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.024>
2. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, et al. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:575–83. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.158>
3. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC et al. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinaemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver International* 2017; 37(12): 1805–1813. <https://doi.org/10.1111/liv.13465>
4. Emery JS, Kuczyński M, La D et al. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *American Journal of Gastroenterology* 2017; 112(8): 1298–1308. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.49>
5. Artemova M, Abdurakhmanov D, Ignatova T et al. Persistent hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis following virus eradication after direct-acting antiviral therapy. *Hepatology* 2017; 65(5):1770–1771. <https://doi.org/10.1002/hep.28981>
6. Gragnani L, Cerretelli G, Lorini S et al. Interferon-free therapy in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia: prospective, controlled, clinical and quality of life analysis. *Alimentary Pharm and Therapeutics* 2018;48:440–450 <https://doi.org/10.1111/apt.14845>
7. Gragnani L, Lorini S, Marri S, Basile U, Santarlasci V, Monti M et al. Hematological and Genetic Markers in the Rational Approach to Patients With HCV Sustained Virological Response With or Without Persisting Cryoglobulinemic Vasculitis. *Hepatology* 2021; 74(3):1164–1173. <https://doi.org/10.1002/hep.31804>
8. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2016;15:1145–1160. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.006>
9. Pellicano R, Leone N, Maiocco IA et al. Chronic HCV hepatopathy and cryoglobulinemia. The associated clinical spectrum. *Minerva Med* 1999; 90(1-2):1–5
10. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017;66:153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
11. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, Saadoun D, Arcaini L, Roccatello D et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev* 2017;16:523–541. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.004>
12. Игнатова ТМ, Лысенко (Козловская) ЛВ, Гордовская НБ, Чернова ОА, Милованова СЮ. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения. *Тер арх* 2017;5:46–52. doi: 10.17116/terarkh201789546-52
13. Ignatova TM, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Gordovskaya NB et al. Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis: A 20-year experience with treatment. *Ter arh* 2017;5:46–52 (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789546-52
14. Pozzato G, Mazzaro C, Artemova M et al. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus-mixed cryoglobulinaemia: dissociated virological and haematological responses. *British Journal of Haematology* 2020;191:775–783. <https://doi.org/10.1111/bjh.17036>
15. Comarmond C, Garrido M, Pol S et al. Direct-acting antiviral therapy restores immune tolerance to patients with hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia vasculitis. *Gastroenterology* 2017; 152: 2052–2062. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.037>

15. Visentini M, Conti V, Cagliuso M et al. Persistence of a Large Population of Exhausted Monoclonal B cells in Mixed Cryoglobulinemia After the Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Journal of Clinical Immunology* 2012;32(4):729–735. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9677-0>

16. Arcaini L, Besson C, Frigeni M et al. Interferon-free antiviral treatment in B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 2016;128(21):2527–2532. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-714667>

#### Сведения об авторах:

Проф. Милованова Светлана Юрьевна, д-р мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +79031435050, e-mail: s.y.milovanova@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2687-6161

Проф. Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна, д-р мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11 стр. 4–5. Первый Московский государственный медицинский университет, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +79163044629, e-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5835-2269

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

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

Доц. Таранова Марина Владимировна, канд. мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +79166151255; e-mail: mvтаранова@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7363-6195

Доц. Волков Алексей Владимирович, канд. мед. наук 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4–5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра психиатрии и наркологии. Тел.: +79035892937; e-mail: a-1973b@yandex.ru, ORCID:0000-0002-1873-0189

#### About the authors:

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

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

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

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

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

Associate professor Alexey V. Volkov, MD, PhD, 119435, Russian Federation, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4-5. IM Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Psychiatry and Narcology. Phone: +79035892937 e-mail: a-1973b@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1873-0189

**Вклад авторов:** все авторы сделали 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 28.11.2022;  
одобрена после рецензирования 25.02.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 28.11.2022;  
approved after reviewing 25.02.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

© Gyanendra Singh, Bitan Naik, Usha Singh, Anjali Modi, Rushang Dave, 2023  
УДК 616.379-008.64-06 : 616.61-076

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-53-58

EDN: DSECCH

## RENAL BIOPSY PATTERN IN DIABETES MELLITUS PATIENTS AND THEIR CORRELATION WITH CLINICAL PARAMETERS

Gyanendra Singh<sup>1,✉</sup>, Bitan Naik<sup>2</sup>, Usha Singh<sup>3</sup>, Anjali Modi<sup>4</sup>, Rushang Dave<sup>5</sup>

<sup>1,5</sup> Department of Pathology, All India Institute of Medical Sciences, Rajkot, Gujrat, India;

<sup>2,3</sup> Department of Pathology, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India;

<sup>4</sup> Department of Community and Family medicine, All India Institute of Medical Sciences, Rajkot, Gujrat, India

<sup>1</sup> gyanendra002@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6277-2757>

<sup>2</sup> drbitannaik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4857-9897>

<sup>3</sup> ushpath8@gmail.com, <https://orcid.org/0009-00060473-7204>

<sup>4</sup> dranjalimodi@gmail.com, <https://orcid.org/000-0002-2058-0722>

<sup>5</sup> ravidave94085@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6884-0899>

### РЕФЕРАТ

**BACKGROUND.** Diabetic nephropathy is a condition marked by persistent proteinuria, hypertension, and a progressive loss of renal function. End-stage kidney disease needing continuous renal replacement treatment is now primarily caused by diabetes. According to Kimmelstiel and Wilson, the hallmark lesion of diabetic nephropathy is nodular glomerulosclerosis. Diabetic nephropathy or Nondiabetic renal disease, or the coexistence of both can be seen in renal histopathology and in differentiating between these diagnostic groups can have an impact on patient care and prognosis. **PATIENTS AND METHODS.** Total of 21 cases of Diabetic nephropathy were included in the study. Clinical details and laboratory parameters like diastolic blood pressure, creatinine level, 24 hrs urinary protein level and HbA1C% were recorded in pretested performa in all cases. The biopsy specimens were stained with hematoxylin & eosin and special stains. **RESULTS.** Among the total DM cases only 21 patients have done renal biopsy, 11 cases (52.3 %) showed KW lesion (Class III) while 06 cases (28.5 %) showed diffuse diabetic glomerulosclerosis (Class IV). The remaining 04 cases (19 %) showed a mild increase in mesangial matrix and slight thickening of glomerular basement membrane (Class II). When compared with clinical parameters, they were more raised in Nodular diabetic glomerulosclerosis type (Class III) lesion as compared to diffuse diabetic glomerulosclerosis. **CONCLUSION.** Nodular diabetic glomerulosclerosis was the most common lesion in renal biopsy of type II diabetes mellitus patients. This KW lesion is responsible for more severe clinical and biochemical renal abnormality in most patients with type II diabetes mellitus.

**Keywords:** diabetic nephropathy, nodular glomerulosclerosis, diffuse glomerulosclerosis

**For citation:** Singh G., Naik B., Singh U., Modi A., Dave R. Renal biopsy pattern in diabetes mellitus patients and their correlation with clinical parameters. *Nephrology* 2023;27(3):53-58. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-53-58. EDN: DSECCH

### BACKGROUND

One in six (17%) people with diabetes worldwide, second only to China, are from India [1]. After China, India is the country with the second-highest prevalence of diabetes, with an estimated 77 million people suffering from the disease. Diabetic nephropathy (DN) is a condition marked by persistent secretion of protein in urine, increase in blood pressure, and a progressive decline in renal function [2]. The diabetic renal disease affects around 20% to 40% of persons with diabetes mellitus [3]. End-stage kidney disease (ESKD) needing continuous renal replacement treatment is now primarily caused by diabetes [4, 5]. According to Kimmelstiel and Wilson, the hallmark lesion of diabetic nephropathy is nodular glomerulosclerosis [6]. Rapid loss of renal function and hematuria (microscopic or

macroscopic) are further clinical predictors of Nondiabetic renal disease (NDRD) in diabetic individuals. In diabetic patients, a kidney biopsy is not usually performed. It is, nevertheless, recommended in patients who are suspected of having NDRD [4].

Patients with diabetes mellitus may manifest with DN or NDRD alone, or the coexistence of both Diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease can be seen in renal histopathology findings. Differentiating between these diagnostic groups can have an impact on patient management as well as prognosis, especially the NDRD which leads to specific changes in treatment strategy.

Short disease duration, sudden onset proteinuria, retinopathy, acutely declined kidney function and hematuria have all been demonstrated as predictive

factors for the renal involvement in diabetes mellitus patients by NDRD [7, 8].

In contrast, the longer duration of diabetes (>10 years), retinopathy or neuropathy, are the variables that can predict DN.

It is difficult to distinguish between DN and NDRD in patients with diabetes mellitus without the use of renal biopsies since there is major heterogeneity in clinical details and history [9].

The present study was done to investigate the renal histopathology of diabetes mellitus patients and its correlation with laboratory parameters like diastolic blood pressure, creatinine level, 24 hrs urinary protein level, and HbA1C.

## PATIENTS AND METHODS

### Patient recruitment and plan of study

This study was approved by the Ethical Committee of Banaras Hindu University (BHU). It was a prospective study. Patients of diabetes mellitus from the Department of Endocrinology and nephrology, SIR SUNDER LAL HOSPITAL, BHU, were consistently contacted for a period of 01 year and 10 months from September 2012 to July 2014. An informed consent was provided during the consultation.

### Sample size and study population

Total 21 cases of Diabetic nephropathy were included in this study for the renal biopsy. Clinical details and laboratory parameters like diastolic blood pressure, serum creatinine level, 24 hrs urinary protein level and HbA1C in the patient record were recorded in performa which was pretested in all cases. All diabetes mellitus cases diagnosed by laboratory biochemical test (defined by the WHO criteria) [10] with more than 10 years disease duration, included in this study.

### Inclusion criteria

1. Type 2 diabetes mellitus case defined by WHO diagnostic criteria
2. Willing and able to give informed consent
3. Willing and able to follow study rules and regulations.

### Exclusion criteria

Cases that were not willing and able to give informed consent.

To investigate the nephropathy status, we have checked diastolic blood pressure, creatinine level, 24 hrs urinary protein level and HbA1C in the patient record.

A competent pathologist examined the renal samples. For light microscopy examination, the renal biopsy specimens were fixed in 10% neutral buffer formalin solution, embedded in paraffin block and section of 2-3  $\mu$ m thickness cut by the microtome. Hematoxylin and eosin, periodic acid-Schiff, Masson's trichrome, and methenamine silver were used to stain the biopsy

samples for light microscopy analysis. When amyloidosis was suspected, Congo red stain was utilized.

### Indication of renal biopsy was:

1. Serum creatinine >1.5 mg/dl
2. Proteinuria >0.5 gm/24 hr
3. Diabetes mellitus without retinopathy

Renal Cases of Diabetic nephropathy were classified according to the Renal Pathology Society histologic classification system for diabetic nephropathy proposed in 2010 [Table 4] [11].

### Statistical analysis:

Statistical analysis for this study was performed using "SPSS, v.16". The data from renal biopsies was entered into "Microsoft Excelsheet" and personal identifiers were removed to maintain confidentiality of the patients. The measure of central tendency (mean, median and mode), measures of variability (standard deviation and range) were calculated to explain distribution of variables across diabetic renal disease of category II, III and IV. To test the association of clinical parameters and diabetic renal disease the tests of significance were applied. In this particular quantitative or continuous dataset, renal disease was categorised in more than two groups. The parametric tests analysis of variance (ANOVA) was applied to test the significance of difference between the means of clinical parameters. The statistic "Welch" and "Brown- Forsythe" were calculated when the sample size of the three groups of cases were different and assumption of homogeneity of variances was not met. The probability values of less than 0.05 showed significant difference in the present study.

## RESULTS

**Demographic characteristics:** A total of twenty-one renal biopsies from Type II diabetes mellitus (DM) cases are presented in this communication. Among the total patients who came for renal biopsy at the study center; two- third (n=14 or; 66.6 %) were males and one- third (n=7 or; 33.3 %) were females. The mean age was  $47.9 \pm 10.8$  (Mean  $\pm$  2 SD) years for all the participants while the median age was 48 years with the range between 29 and 65 years (Table 1).

Cases having mild changes in glomerular mesangial matrix (Category 2) had mean age of  $44.7 \pm 10.5$  years and median 49.5 years with range between 29 and 51 years. Cases having nodular glomerulosclerosis (Category 3) had mean age of  $50.4 \pm 10.6$  years and median 49 years with range between 35 and 65 years. Cases having diffuse glomerulosclerosis (Category 4) had mean age of  $45.6 \pm 10.4$  years and median 48 years with range between 30 and 61 years. A simple box-plot distribution of age distribution of cases according to the type or renal changes is also presented as Figure 1.

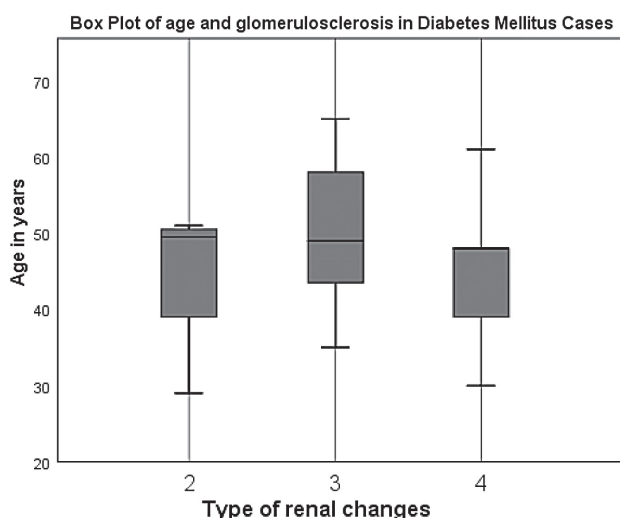


Figure 1. Simple Box-Plot distribution of Age in Type II diabetes cases of category 2,3 and 4. The boxes show the interquartile range with median as straight vertical line and mean as "x" while the whisker shows minimum and maximum values. The black line in the box shows the median value while the black projections show minimum and maximum values.

**Clinical Parameters:** All cases were evaluated for 24 hours urinary protein, diastolic blood pressure (DBP), serum creatinine and glycosylated hemoglobin (HbA1C). The values of these parameters were noted and average or mean values were calculated for

Table 1  
**Distribution of cases of renal biopsy according to the age and sex**

| Age group   | No of cases | Male         | Female      |
|-------------|-------------|--------------|-------------|
| 30–40 years | 6           | 5            | 1           |
| 41–50 years | 8           | 5            | 3           |
| >50 years   | 7           | 4            | 3           |
| Total       | 21          | 14 (66.66 %) | 7 (33.33 %) |

comparison also shown in table: 3. It was observed that the renal changes of nodular glomerulosclerosis (Category 3) were associated with highest diastolic blood pressure, creatinine, protein and glucose levels in blood. The cases having mild mesangial changes had lowest parameters among the three categories of renal changes in diabetes mellitus cases; though they were higher than the normal ranges.

On comparing the clinical parameter (diastolic blood pressure, creatinine level, 24 hr urinary protein level and HbA1C %) among the three categories of renal changes in diabetes, the difference was found statistically significant between 24 hours protein (Welch F Ratio- 13.6; P Value= 0.001), diastolic blood pressure (Welch F Ratio- 8.7; P Value= 0.008) and Glycosylated hemoglobin (Welch F Ratio- 5.4; P

Table 2

**Renal biopsy finding (mean value of clinical parameters) in different stages, Mean  $\pm$  2SD**

| Parameters                      | Mild increase in mesangial matrix and GBM thickening N=4 | Nodular glomerulosclerosis (KW-lesion) N=11 | Diffuse glomerulosclerosis N= 6 | P                                    |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
|                                 | Category 2<br>1                                          | Category 3<br>2                             | Category 4<br>3                 |                                      |
| Diastolic blood pressure, mm Hg | 87.5 $\pm$ 6.8                                           | 96.6 $\pm$ 9.0                              | 90.7 $\pm$ 7.8                  | 1/2=0.091<br>1/3=0.524<br>2/3=0.197  |
| Serum Creatinine, mg/dl         | 1.8 $\pm$ 0.3                                            | 2.1 $\pm$ 1.8                               | 1.6 $\pm$ 1.0                   | 1/2 =0.751<br>1/3=0.712<br>2/3=0.542 |
| 24 hr. urinary protein, gm      | 0.9 $\pm$ 0.4                                            | 2.9 $\pm$ 2.4                               | 2.0 $\pm$ 2.4                   | 1/2 =0.129<br>1/3=0.399<br>2/3=0.471 |
| HbA1C, %                        | 8.7 $\pm$ 0.9                                            | 10.2 $\pm$ 2.8                              | 8.9 $\pm$ 1.2                   | 1/2 =0.312<br>1/3=0.784<br>2/3=0.300 |

Table 3

**Robust tests (ANOVA) of equality of means in renal diabetic cases**

| Indicators                       | F- Ratio        | Statistic | df1* | df 2 #<br>(within groups) | P     |
|----------------------------------|-----------------|-----------|------|---------------------------|-------|
| Serum creatinine                 | Welch           | 1.0       | 2    | 10.7                      | 0,385 |
|                                  | Brown- Forsythe | 1.8       | 2    | 16.0                      | 0,192 |
| 24 hours urinary protein         | Welch           | 13.6      | 2    | 9.8                       | 0,001 |
|                                  | Brown-Forsythe  | 6.7       | 2    | 12.4                      | 0,011 |
| Diastolic blood pressure (DBP)   | Welch           | 8.7       | 2    | 8.7                       | 0,008 |
|                                  | Brown-Forsythe  | 9.8       | 2    | 14.3                      | 0,002 |
| Glycosylated Hemoglobin (HbA1C). | Welch           | 5.4       | 2    | 10.8                      | 0,024 |
|                                  | Brown-Forsythe  | 8.2       | 2    | 17.0                      | 0,003 |

df1\* Degree of freedom 1 (between groups); df 2 # Degree of freedom 2 (within groups); Post- hoc tests (Games-Howell) were applied to test further significance.

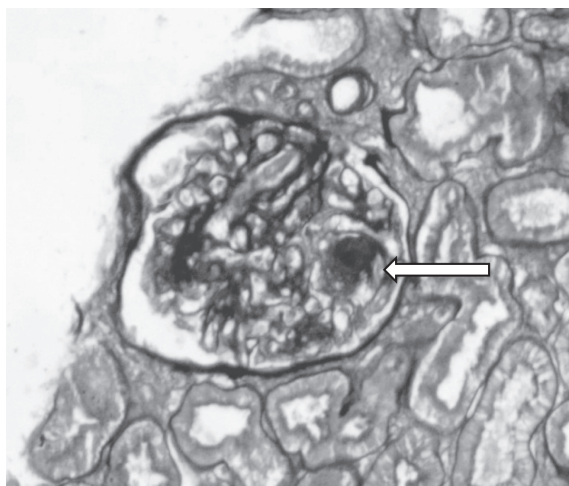


Figure 2. Showing image of glomeruli with Nodular lesion, Class III lesion (Arrow head), PAS stain, 40x.

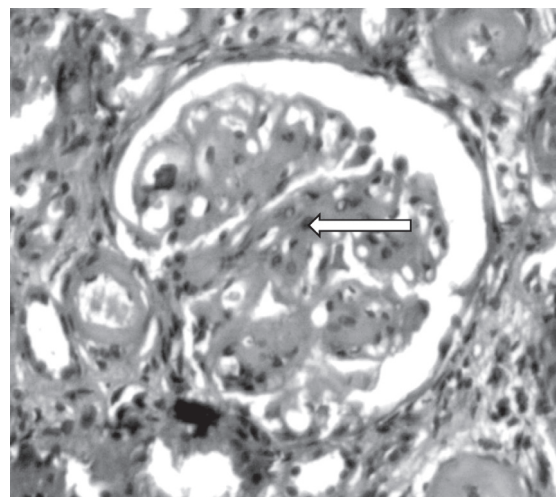


Figure 4. Showing an image of glomeruli with increase in mesangial matrix, Class II lesion (H&E staining, 40x)

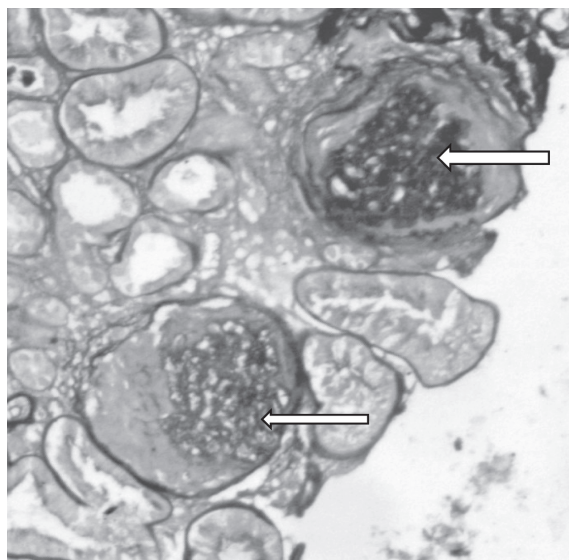


Figure 3. Showing two glomeruli which are completely sclerosed (Diffuse diabetic glomerulosclerosis, Class IV lesion (PAS stain, 100x)

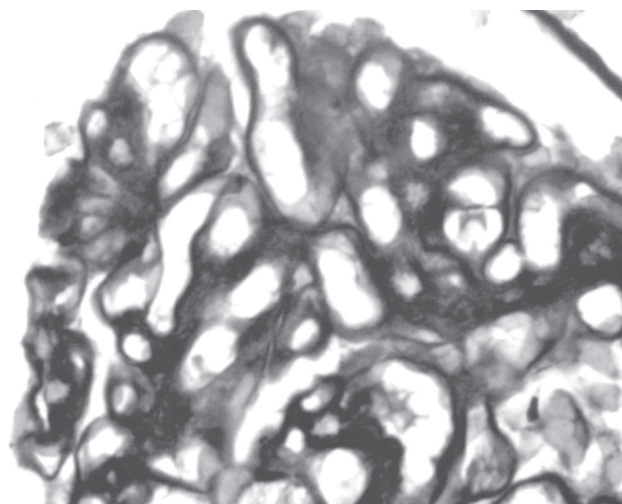


Figure 5. Showing thickening of glomerular basement membrane, Class I lesion (PAS stain, 100x)

Value= 0.02. Both statistic “Welch” and “Brown- For- sythe” values, and degree of freedom are explained in table 3 of robust tests of equality of means.

Post- Hoc tests were applied to verify the difference between the three groups, it was found that 24 hrs urinary protein values were higher in nodular glomerulosclerosis (Cat III) than mesangial changes (Cat II) in renal biopsy cases and this difference was statistically significant (p value=0.019). The diastolic blood pressure (DBP) differed significantly between Cat III and Cat II (p value= 0.004); and Cat III and Cat IV (p value=0.032). The glycosylated hemoglobin was statistically different between Cat III and Cat II and Cat III and Cat IV (p value= 0.013 and 0.039 respectively. (Table 3).

#### Renal biopsy findings

On microscopic examination in renal biopsy findings, 11 cases (52.3 %) showed KW lesion (Class III) in their renal biopsy, which is characterized by central nodular

area of matrix accumulation and surrounding capillary restriction (Figure 2) while 06 cases (28.5 %) showed diffuse diabetic glomerulosclerosis (Class IV) (Figure 3). Remaining 04 cases (19%) showed mild increase in mesangial matrix and slight thickening of glomerular basement membrane (Class II) (Figure 4 and 4 respectively). 03 cases (14.28%) show associated interstitial nephritis along with Diabetic nephropathy. Among which two were associated with Diffuse diabetic glomerulosclerosis and one with Nodular diabetic glomerulosclerosis. Almost all the patients show changes in blood vessels ranging from intimal thickening to hyaline arteriosclerosis of small to medium sized blood vessels.

#### DISCUSSION

Diabetic nephropathy is considered one of the most common and clinically significant consequences of diabetes. It affects roughly 40% of individuals

Table 4

**Renal Pathology Society histologic classification system for diabetic nephropathy [11]**

|   |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Class: I   | Mild or nonspecific changes on light microscopy and confirmed GBM thickening proven by electron microscopy<br>> 395 nm in women and > 430 nm in men                                                                                                                                                 |
| 2 | Class: II  | Diffuse mesangial expansion<br>IIa: Mild mesangial expansion in > 25 % of the observed mesangium<br>Area of mesangial expansion < area of the capillary cavity<br>IIb: Severe mesangial expansion in > 25 % of the observed mesangium<br>Area of mesangial expansion > area of the capillary cavity |
| 3 | Class: III | Nodular sclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesions)<br>At least 1 Kimmelstiel-Wilson lesion and none of the changes described in class IV, without > 50 % globally sclerosed glomeruli on biopsy                                                                                                         |
| 4 | Class: IV  | Advanced diabetic glomerulosclerosis<br>> 50 % globally sclerosed glomeruli on biopsy with clinical or pathologic evidence indicating that the sclerosis stems from diabetic nephropathy                                                                                                            |

with diabetes mellitus which have more than 20 years of disease duration and leading to a significant proportion of patients requiring ESRD treatment [12].

Tervaert TW et al. divided diabetic nephropathy (DN) into four stages based on basal membrane involvement, mesangial proliferation, nodular sclerosis, or advanced glomerulosclerosis [11].

The prevalence of diabetic glomerulosclerosis and other form of glomerular pathology include diffuse mesangial sclerosis and other clinical correlate to type II diabetes are less well known.

Schwartz M et al, showed that diabetic glomerulosclerosis is responsible for the clinical renal abnormality in most of the patient in type II DM [16].

Pham T et al, found that in kidney biopsy of Type II Diabetic patients 53.2% cases showed NDRD, pure diabetic glomerulosclerosis (DGS) was seen in 27.5% of cases and concurrent NDRD and DGS in 19.3% cases [7].

Some studies have found no statistically significant clinicopathological correlation between clinical and biochemical parameters in patients with the two most common histological variant of diabetic nephropathies, mainly diffuse and nodular glomerulosclerosis, in terms of age, sex, diabetes duration, systolic blood pressure, HbA1c, 24-hour urinary protein, and serum creatinine [13].

While other have suggested that nodular diabetic glomerulosclerosis is associated with poorer clinical course and longer duration of diabetes mellitus [14, 15].

Suzuki Y et al. studied the relationships between renal lesions, clinical features, and renal prognosis in 128 Japanese type 2 diabetes patients. Diabetes-related glomerulosclerosis (DMGS) was found in 108

cases (84.4%), while DM-associated glomerulonephritis (GN), IgA nephropathy, and membranous nephropathy were found in 20 cases (15.6%). In terms of histological markers, the increase in mesangial matrix was more closely associated with DM duration, GFR, and urine protein than with the degree of glomerular sclerosis, but the prognosis of renal function after renal biopsy in patients with a blood creatinine level of less than 1.2 mg/dl was worse in nodular lesions than in diffuse lesions. The tubulo-interstitial lesion grade was also higher in these patients with nodular lesions [17].

Jang SH et al. investigated diabetic nephropathy patterns in Koreans and clinicopathologic differences between diabetic nephropathy histologic subtypes. The renal lesions of 46 diabetic nephropathy patients were divided into three categories: class one, diffuse or nodular glomerulosclerosis, class two, vascular change without evidence of glomerulosclerosis, and class three, non-diabetic renal disease superimposed on diabetic glomerulosclerosis. In each class, 32 instances (70%), 4 cases (9%), and 10 cases (21%), respectively, were discovered. The clinical and laboratory data did not show a significant difference between the classes, but the nodular sclerosis group had a higher blood creatinine level than the diffuse group ( $p=0.003$ ) in class 1 lesions. The most frequent nondiabetic renal condition superimposed on diabetic glomerulosclerosis was IgA nephropathy. They came to the conclusion that patients with nodular glomerulosclerosis had more advanced clinicopathological characteristics than patients with class 1 diffuse glomerulosclerosis [18].

Hong D et al, find that, in contrast to patients with diffuse glomerulosclerosis, those with nodular glomerular lesions exhibit higher levels of proteinuria, a longer disease duration, and lower BMI, creatinine clearance, and plasma albumin levels ( $p 0.01$ ). There were 90% of instances with nodular glomerular lesions that also had diabetic retinopathy, compared to 14% of those with diffuse glomerulosclerosis. Patients with nodular glomerular lesions had worse renal prognoses, more severe renal damage, and longer periods of diabetes [19].

In their study, Ghani AA et al, divided the participants into two groups: one with standalone DGS and the other with Non-diabetic retinopathy superimposed on DGS. Proteinuria was considerably greater in group I with isolated DGS, 4.97 (2.08) gm/24 hrs urine, than in group II, 2.72 (1.09) gm/24 hrs urine ( $P=.003$ ). Age, diabetes duration, gender, hypertension, GFR, hematuria and level of serum creatinine did not show significant difference between the two groups [20].

In present study majority of the cases (52.3%) showed nodular form of diabetic glomerulosclerosis while only 28.5% cases showed diffuse mesangial sclerosis and remaining 19% cases showed mild in-

crease in mesangial matrix with slight thickening of glomerular basement membrane. When compared with clinical parameters they were more raised in nodular type of diabetic glomerulosclerosis (KW-lesion) as compared to another lesion. This suggest that diabetic glomerulosclerosis is responsible for most of the clinical abnormality in type II DM.

## CONCLUSION

Nodular form of diabetic glomerulosclerosis (KW lesion) was most common lesion in renal biopsy of type II diabetes mellitus patients. These KW lesion is responsible for more sever clinical and biochemical renal abnormality in most of the patient with type II diabetes mellitus. Vascular changes ranging from intimal thickening to hyaline arteriosclerosis of small to medium sized blood vessels was seen in almost all patients of diabetic nephropathy included in the study.

## Limitation of study

The main shortcoming of the study was the small cohort size. However, larger cohort studies are needed to corroborate the findings.

## REFERENCES

- Kannan R, (2019-11-14). "India is home to 77 million diabetics, second highest in the world". The Hindu. ISSN 0971-751X. Retrieved 2020-04-29
- Loon NR. Diabetic kidney disease: Preventing dialysis and transplantation. *Clin Diabetes* 2003;21:55–62. doi: 10.2337/diaclin.21.2.55
- Kikkawa R, Koya D, Haneda M. Progression of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S19–21. doi: 10.1053/ajkd.2003.50077
- Prakash J. Non-diabetic renal disease (NDRD) in patients with type 2 diabetes mellitus (type 2 DM). *J Assoc Physicians India* 2013; 61:194–199
- Gonzalez Suarez ML, Thomas DB, Barisoni L, Fornoni A. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World J Diabetes* 2013 Dec 15;4(6):245–255. doi: 10.4239/wjd.v4.i6.245
- Drummond K, Mauer M. International Diabetic Nephropathy Study Group. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002 May;51(5):1580–1587. doi: 10.2337/diabetes.51.5.1580
- Pham T, Sim J, Kujubu D, Liu IA, Kumar V. Prevalence of non-diabetic renal disease in diabetic patients. *Am J Nephrol* 2007;27(3):322–228. PMID: 17495429. doi:10.1159/000102598
- Chang TI, Park JT, Kim JK, Kim SJ, Oh HJ, Yoo DE, Han SH, Yoo TH, Kang SW. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 May;92(2):198–204. doi: 10.1016/j.diabres.2011.01.017
- Mak SK, Wong PN, Lo KY, Tong GM, Wong AK. Prospective study on renal outcome of IgA nephropathy superimposed on diabetic glomerulosclerosis in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Jun;16(6):1183–1188. doi: 10.1093/ndt/16.6.1183
- Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
- Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 Apr;21(4):556–563. doi: 10.1681/ASN.2010010010
- Soni SS, Gowrishankar S, Kishan AG, Raman A. Non diabetic renal disease in type 2 diabetes mellitus. *Nephrology (Carlton)* 2006 Dec;11(6):533–537. doi: 10.1111/j.1440-1797.2006.00681.x
- Nayak S, Tripathy S, Das S, Das B, Kar C. (2017) Evaluation of Type of Nephropathy in Patients of Type-2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Mellitus* 7:281–293. doi: 10.4236/jdm.2017.74023
- Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 1996 Dec;39(12):1638–1645. doi: 10.1007/s001250050628
- Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997 Mar 15;314(7083):783–788. doi: 10.1136/bmj.314.7083.783
- Schwartz MM, Lewis EJ, Leonard-Martin T, Lewis JB, Batlle D. Renal pathology patterns in type II diabetes mellitus: relationship with retinopathy. The Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Oct;13(10):2547–2552. doi: 10.1093/ndt/13.10.2547
- Suzuki Y, Ueno M, Hayashi H, Nishi S, Satou H, Karasawa R, Inn H, Suzuki S, Maruyama Y, Arakawa M. A light microscopic study of glomerulosclerosis in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between clinical and histological features. *Clin Nephrol* 1994 Sep;42(3):155–162. PMID: 7994933
- Jang SH, Park MH. The Morphologic Patterns of Diabetic nephropathy in Koreans. *The Korean Journal of Pathology* 2009; 43:36–42. doi: 10.4132/KoreanJPathol.2009.43.1.36
- Hong D, Zheng T, Jia-Qing S, Jian W, Zhi-hong L, Lei-shi L. Nodular glomerular lesion: a later stage of diabetic nephropathy? *Diabetes Res Clin Pract* 2007 Nov;78(2):189–195. doi: 10.1016/j.diabres.2007.03.024
- Ghani AA, Waheeb SA, Sahow A, Hussain N. Renal biopsy in patients with type 2 diabetes mellitus: indications and nature of the lesions. *Ann Saudi Med* 2009 Nov-Dec; 29(6):450–453. doi: 10.4103/0256-4947.57167, PMID: PMC2881432

## About the authors:

Dr Gyanendra Singh, MD Pathology

Assistant Professor, Department of Pathology, All India Institute of Medical Sciences, Rajkot, Gujrat, India. E-mail id: gyanendra002@gmail.com, Phone: 91-9457655311. ORCID ID: 0000-0002-6277-2757

Dr Bitan Naik, MD Pathology

Assistant Professor, Department of Pathology, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India. E-mail id: drbitannaik@gmail.com, Phone: 91-7735105990. ORCID ID: 0000-0002-4857-9897

Prof. Usha, Ex. Prof and Head of the Department, Pathology, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India. Email id: ushath8@gmail.com. Phone: 91-9198005410. ORCID ID: 0009-00060473-7204

Dr Anjali Modi, Assistant Professor, Department of Community and Family medicine, All India Institute of Medical Sciences, Rajkot, Gujrat, India. E-mail id: dranjalimodi@gmail.com ORCID ID: 000-0002-2058-0722

Dr Rushang Dave, Senior Resident, Department of Pathology, All India Institute of Medical Sciences, Rajkot, Gujrat, India. E-mail id: ravidave94085@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-6884-0899

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

**The authors declare that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 03.01.2023;  
одобрена после рецензирования 15.04.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 03.01.2023;  
approved after reviewing 15.04.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

© Н.И. Рюмшина, И.В. Зюбанова, А.Ю. Фальковская, А.М. Гусакова, В.Ю. Усов, К.В. Завадовский, 2023  
УДК 616.61-073.756.8 : 616.12-008.331.1

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-59-67  
EDN: FTNULZ

## МРТ-ФЕНОТИП СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: КОРРЕЛЯЦИИ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ МАРКЕРАМИ

Надежда Игоревна Рюмшина<sup>1,✉</sup>, Ирина Владимировна Зюбанова<sup>2</sup>,  
Алла Юрьевна Фальковская<sup>3</sup>, Анна Михайловна Гусакова<sup>4</sup>,  
Владимир Юрьевич Усов<sup>5</sup>, Константин Валерьевич Завадовский<sup>6</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

<sup>1</sup> n.rumshina@list.ru, 0000-0002-6158-026X

<sup>2</sup> zyubanovaiv@mail.ru, 0000-0001-6995-9875

<sup>3</sup> alla@cardio-tomsk.ru, 0000-0002-5638-3034

<sup>4</sup> anna@cardio-tomsk.ru, 0000-0002-3147-3025

<sup>5</sup> ussov1962@yandex.ru, 0000-0001-7978-5514

<sup>6</sup> konstz@cardio-tomsk.ru, 0000-0002-1513-8614

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** определить характерный для резистентной артериальной гипертензии МРТ фенотип поражения почек, в том числе, объема паренхимы почек, и его ассоциации с биомаркерами дисфункции почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В основную группу вошли 35 пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), средний возраст 57,6±8,4 года. Группу сравнения составили 20 мужчин и женщин без сердечно-сосудистой патологии, сопоставимых по полу и возрасту. Для определения качественных и количественных изменений почек проводили МРТ (1.5 Тесла, Titan vantage, «Toshiba»). Объемы почек (TKV, TCV) вычисляли по формуле эллипсоида. Были рассчитаны объемы почек, индексированные на рост, индекс массы тела и площадь поверхности тела. Степень дисфункции почек оценивали с учетом сывороточных концентраций креатинина и цистатина С, а также расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕР). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Описан МР-фенотип изменений почек при РАГ – неровность контуров, истончение коркового слоя, округлая форма и уменьшение размера почек. Выявлена взаимосвязь индексированного на рост объема почечной паренхимы с уровнем цистатина С ( $r=-0,36$ ), креатинина ( $r=-0,48$ ) и скоростью клубочковой фильтрации ( $r=0,49$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В гипертонический фенотип изменений почечной паренхимы, по данным МРТ, входят уменьшение почек в размерах, истончение коркового слоя, неровность контуров и округлая форма почек. Общий объем коркового вещества почек, индексированный на рост, имеет тесную взаимосвязь с сывороточными биомаркерами дисфункции почек и рекомендуется к использованию как неинвазивный маркер, отражающий состояние почек при РАГ.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, МР-фенотип, резистентная артериальная гипертензия, объем коркового вещества почек, креатинин, рСКФ, цистатин С

Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ: ординаторам С.А. Хунхиновой, А.А. Вторушиной за участие в сборе клинической информации о пациентах группы сравнения и младшему научному сотруднику М.А. Манукяну за оказанную помощь при написании настоящей статьи.

**Для цитирования:** Рюмшина Н.И., Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Гусакова А.М., Усов В.Ю., Завадовский К.Ю. МРТ фенотип структурных изменений почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: корреляции с функциональными маркерами. *Нефрология* 2023;27(3):59-67. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-59-67. EDN: FTNULZ

## MRI-PHENOTYPE OF KIDNEY STRUCTURAL CHANGES IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION: CORRELATIONS WITH FUNCTIONAL MARKERS

Nadezhda I. Ryumshina<sup>1,✉</sup>, Irina V. Zyubanova<sup>2</sup>, Alla Yu. Falkovskaya<sup>3</sup>,  
Anna M. Gusakova<sup>4</sup>, Vladimir Yu. Ussov<sup>5</sup>, Konstantin V. Zavadovsky<sup>6</sup>

<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian academy of Science

<sup>1</sup> n.rumshina@list.ru, 0000-0002-6158-026X

<sup>2</sup> zyubanovaiv@mail.ru, 0000-0001-6995-9875

<sup>3</sup> alla@cardio-tomsk.ru, 0000-0002-5638-3034

<sup>4</sup> anna@cardio-tomsk.ru, 0000-0002-3147-3025

<sup>5</sup> ussov1962@yandex.ru, 0000-0001-7978-5514

<sup>6</sup> konstz@cardio-tomsk.ru, 0000-0002-1513-8614

## ABSTRACT

**THE AIM:** to determine the phenotype of kidney damage characteristic of resistant arterial hypertension by MRI, including the volume of renal parenchyma, and its association with biomarkers of renal dysfunction. **PATIENTS AND METHODS.** The main group included 35 patients with resistant arterial hypertension (RAH), average age  $57.6 \pm 8.4$  years. The comparison group consisted of 20 men and women without cardiovascular pathology, comparable in gender and age. To determine the qualitative and quantitative changes in the kidneys, MRI was performed (1.5 Tesla, Titan vantage, Toshiba). Kidney volumes (TKV, TCV) were calculated using the ellipsoid formula. Kidney volumes indexed for height, BMI and body surface area were calculated. Renal dysfunction was assessed by the level of serum creatinine and cystatin C, as well as by the value of eGFR (CKD-EPI). **RESULTS.** The MR phenotype of kidney changes in resistant hypertension is described – renal cortex surface roughness, renal cortex thinning, decreased kidney sizes, and rounded kidney shape. The relationship of the renal parenchyma volume indexed for height with the level of cystatin C ( $r = -0.36$ ), creatinine ( $r = -0.48$ ) and eGFR ( $r = 0.49$ ) was revealed. **CONCLUSION.** The hypertensive renal MRI-phenotype includes a decreased in kidney size, thinning of the renal cortex, renal cortex surface roughness and rounded shape of the kidneys. The total volume of the renal cortex indexed for height has a close relationship with serum biomarkers of renal dysfunction, and is recommended for use as a non-invasive marker reflecting the state of the kidneys in resistant arterial hypertension.

**Keywords:** magnetic resonance imaging, MR-phenotype, resistant arterial hypertension, renal cortex volume, creatinine, eGFR, cystatin C

**Acknowledgments:** The authors express their gratitude to the staff of the resident of the Department of Arterial Hypertension of the Cardiology Research Institute: residents Hunkhinova S.A., Vtorushina A.A. for participating in the collection of clinical information about patients of the comparison group and junior researcher Manukyan M.A. for their assistance in writing this article.

**For citation:** Ryumshina N.I., Zyubanova I.V., Falkovskaya A. Yu., Gusakova A.M., Ussov W. Yu., Zavadovsky K.V. MRI-phenotype of kidney structural changes in patients with resistant hypertension: correlations with functional markers. *Nephrology* 2023;27(3):59-67. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-59-67. EDN: FTNULZ

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что почки являются одними из основных «органов-мишеней» артериальной гипертензии (АГ) [1], поэтому ранняя диагностика изменений их функций необходима для профилактики как почечной, так и сердечной недостаточности. Согласно рекомендациям Российского и Европейского кардиологических обществ, лабораторная оценка функционального состояния почек при АГ включает определение уровня сывороточного креатинина, экскреции альбумина с мочой и расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) в зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности [2, 3]. Среди методов инструментальной диагностики рекомендовано только ультразвуковое исследование почек для оценки их размеров, структуры и врожденных аномалий. В свою очередь магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет преимущество в визуализации структурных изменений почек за счет высокой тканевой дифференциации, позволяет как качественно, так и количественно изучить анатомию и функцию почек [3, 4]. Ранее выявление структурных изменений в почках имеет значение, учитывая, что они предшествуют появлению аномальных биохимических тестов [4]. Тем не менее, среди ученых нет единого мнения о характере МР-изменений почек, типичных для АГ. Новые знания о «гипертоническом» фенотипе почек на основе МРТ, в том числе, при резистентной АГ (РАГ), позволяют проводить раннюю диагностику и своевременное лечение, направленное на контроль артериального давления (АД) [5] и поддержание функции почек, что существенно снизит частоту

кардиоренальных осложнений при сохранении качества жизни, работоспособности и социальной активности [6]. В настоящее время перспективным маркером нарушения структурно-функционального состояния почек считается показатель общего объема почек (Total kidney volume, TKV), определённый по данным МРТ [7]. В то же время, в современной литературе не представлены данные о взаимосвязи объема паренхимы почек с биомаркерами почечной дисфункции при РАГ. В связи с этим целью настоящего исследования было определение характерного для резистентной артериальной гипертонии МРТ-фенотипа поражения почек, в том числе, объема паренхимы почек, и его ассоциации с биомаркерами дисфункции почек.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

**Пациенты и дизайн исследования.** В данное одномоментное сравнительное исследование были включены пациенты с РАГ, которым с сентября 2012 г. по ноябрь 2015 г. была выполнена МРТ почек с целью оценки выраженности их изменений как органа-мишени при АГ. МРТ выполнялась пациентам во время госпитализации перед проведением РДН. Всем пациентам проводили комплексное клинично-инструментальное обследование согласно стандартам оказания врачебной помощи.

Критерии исключения из исследования: наличие злокачественных новообразований, системного воспалительного процесса, травма почек в анамнезе, отказ от участия в исследовании, наличие противопоказаний для проведения МРТ (наличие имплантируемых электронных приборов, ферро-

магнитных / электронных имплантатов в среднем ухе, сосудистых клипс на сосудах мозга и др.).

Для формирования группы сравнения были проанализированы данные МРТ почек у лиц без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (согласно данным устного опроса перед проведением МРТ-исследования), в амбулаторном порядке проходивших МРТ почек для исключения патологии мочевыводящей системы.

Все МРТ-исследования были выполнены на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла («Titan Vantage, Toshiba Medical», Япония, 2010) с использованием наружных и встроенных приемных 8-канальных катушек для всего тела. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №60 от 02.03.2010 г.), выполнен согласно стандартам надлежащей клинической практики и принципам Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в научном исследовании.

**Магнитно-резонансная томография.** Исследование выполняли в положении пациента лежа на спине с расположенными вдоль тела руками и синхронизацией с дыханием (для минимизации артефактов). Протокол сканирования включал следующие МР-последовательности:

- T1-взвешенное быстрое спин-эхо, аксиальные срезы (TR = 126 мс, TE = 4,0 мс, FOV 45,0×38,0 см, матрица 256×160, толщина среза 6 мм, расстояние между срезами 1 мм, задержки дыхания по 21 с);

- T1-взвешенное быстрое спин-эхо с подавлением сигнала от жировой ткани, коронарные срезы (TR = 153 мс, TE = 4,0 мс, FOV 45,0×40,0 см, матрица 256×144, толщина среза 6 мм, расстояние между срезами 0,6 мм, задержки дыхания по 23 с);

- T2-взвешенное быстрое спин-эхо, коронарные срезы (TR = 7500 мс, TE = 91 мс, FOV 45,0×40,0 см, матрица 256×256, толщина среза 6 мм, расстояние между срезами 0,6 мм, задержки дыхания по 8 с);

- T2-взвешенное быстрое спин-эхо, аксиальные срезы (TR = 11400 мс, TE = 91 мс, FOV 45,0×37,9 см, матрица 256×256, толщина среза 6 мм, расстояние между срезами 1 мм, задержки дыхания по 8 с);

- T2-взвешенное быстрое спин-эхо с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальные срезы (TR = 5303 мс, TE = 90 мс, FOV 45,0×38,0 см, матрица 384×224, толщина среза 6 мм, расстояние между срезами 1 мм, задержки дыхания по 11 с);

- Бесконтрастная МР-ангиография почечных артерий (T-SLIP), аксиальные срезы (TR = 5,2 мс, TE = 2,6 мс, FOV 40,0×40,0 см, матрица 256×256,

толщина среза 3 мм, расстояние между срезами – 1,5 мм, дыхание свободное).

Обработку изображений выполнили с использованием научно-исследовательского оборудования «Медицинская геномика» на базе Центра коллективного пользования «eFilm 3.4» («MergeHealth», 2010) и «Centricity Universal Viewer v.6.0» (GE, 2020).

По данным МРТ почек, проводили измерения на коронарных и аксиальных срезах на уровне почечного синуса, при нестандартном положении почки учитывали максимальные размеры. Определяли длину, ширину, толщину почек, толщину коркового слоя почек, диаметр проксимального отдела ствола обеих почечных артерий, размеры кист при наличии. Почку считали уменьшенной в размере при ее длине 99 мм и меньше. Изменения паренхимы оценивались как качественные признаки – округлая форма, неровность контуров, фиброз, истончение кортикального слоя. Объемы почек вычисляли по формуле эллипсоида:

$$Volume = (Length + Width + Thickness) \times 0,53, \text{ см}^3$$

Использовался общий объем почек (TKV) как сумма объема правой и левой почек. Для исключения влияния антропометрических данных на вычисляемые значения объема почек были предложены следующие индексы (объем, индексированный на рост,  $htTKV = Volume \div height^{2,7}$ ), на площадь поверхности тела ( $bsaTKV = Volume \div BSA$ ), на индекс массы тела ( $bmiTKV = Volume \div BMI$ ):

$$htTKV = Volume \div height^{2,7}$$

$$bsaTKV = Volume \div BSA$$

$$bmiTKV = Volume \div BMI$$

Общий объем коркового вещества почек (total cortical volume, TCV) рассчитывался по модифицированной формуле эллипсоида в виде вычитания из TKV объема мозгового вещества почек и объема, занимаемого почечным синусом. По аналогии были посчитаны индексированные объемы –  $htTCV$ ,  $bsaTCV$ ,  $bmiTCV$ .

**Лабораторная оценка функции почек.** Функцию почек оценивали с учетом концентрации в сыворотке крови цистатина С и креатинина, а также расчетной скорости клубочковой фильтрации СКД-EPI. Уровень цистатина С в сыворотке крови определяли методом количественного твердофазного «сэндвич» – варианта иммуноферментного анализа («Human Cystatin C ELISA», «BioVendor Laboratory Medicine, Inc.»). Референсные значения у женщин – 650–850 нг/мл, у мужчин 740–1000 нг/мл. Определение креатинина в сыворотке крови выполняли с использованием модульной платформы для биохимического анализа «Cobas® 6000» («Roche Diagnostics International Ltd.») ки-

нетическим методом (метод Яффе). Референсные значения у женщин – 53–97 мкмоль/л, у мужчин – 61–123 мкмоль/л.

#### Определение артериального давления.

Офисное артериальное давление (АД) измеряли стандартным методом; суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли системами автоматического измерения «ABPM-04» («Meditech», Венгрия) и «BpLab» (ООО «Петр Телегин», Россия), основанными на осциллометрическом методе.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «STATISTICA v.10» («StatSoft, Inc.»). Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали критерий Shapiro–Wilk. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения, для признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану и квартили – с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля. Категориальные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) числовых значений. Сравнение качественных признаков проводили с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию  $\chi^2$  и точному критерию Fisher. Сравнения двух независимых групп проводили с помощью критерия Mann–Whitney. Анализ корреляционных связей был проведен с помощью коэффициента корреляции Spearman. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно обозначенным выше критериям, в анализ были включены данные 35 пациентов с резистентной АГ (11 мужчин и 24 женщины), средний возраст которых составил  $57,6 \pm 8,4$  года. Группу сравнения составили 20 пациентов сопоставимого пола и возраста без ССЗ в анамнезе (табл. 1).

#### Результаты МРТ почек

Согласно данным МРТ, у пациентов с РАГ были выявлены следующие характерные изменения паренхимы почек: неровные контуры поверхно-

сти у 21 (60%), уменьшение размера у 9 (26%), овальная / круглая форма у 12 (34%) и истончение коркового вещества у 11 (31%) (рис. 1). У 9 (25,7%) пациентов с РАГ почки не имели каких-либо МРТ-изменений паренхимы (у этих лиц стаж гипертонической болезни составил менее 11 лет).

Для верификации гипертонического фенотипа изменений почек были проанализированы МРТ почек в группе сравнения. Неровность контуров почек отмечалась у 3 (15%), истончение коры – у 4 (20%), форма почек ближе к округлой встречалась у 2 (10%), уменьшенные размеры небольшие размеры – у трех (15%) человек. Частота встречаемости таких признаков, как неровность контуров и округлая форма почек, была статистически значимо меньше ( $p < 0,05$  по точному критерию Fisher), чем в основной группе, и представлена на рис. 2.

#### Данные межгруппового сравнительного и корреляционного анализа

Абсолютные и индексированные объемы почек были значимо ниже у пациентов с РАГ по сравнению с лицами группы сравнения (табл. 2).

Взаимосвязи объемов почек и их индексированных значений с маркерами дисфункции почек в группе РАГ представлены в табл. 3.

Была установлена слабая отрицательная корреляция

Таблица 1 / Table 1

#### Клиническая характеристика пациентов Clinical and anamnestic characteristics of patients

| Показатель                               | РАГ                  | Группа сравнения | p-value |
|------------------------------------------|----------------------|------------------|---------|
| Возраст, годы                            | $57,6 \pm 8,4$       | $53,7 \pm 16,9$  | 0,48    |
| Мужчины / женщины, n (%)                 | 11 (31) / 24 (69)    | 9 (45) / 11 (55) | 0,31    |
| Сахарный диабет 2-го типа, n (%)         | 15 (43)              | –                |         |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%)        | 20 (57)              | –                |         |
| Инфаркт/ инсульт в анамнезе, n (%)       | 7 (20)               | –                |         |
| Дислипидемия, n (%)                      | 32 (91)              | –                |         |
| Курение, n (%)                           | 5 (14)               | 4 (20)           | 0,59    |
| Гипертрофия левого желудочка, n (%)      | 31 (89)              | –                |         |
| Ожирение, n (%)                          | 26 (74)              | –                |         |
| Хроническая болезнь почек, n (%)         | 5 (14)               | –                |         |
| Длительность гипертонии, годы            | $23,03 \pm 11,6$     | –                |         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                   | $34,2 \pm 5,4$       | $28 \pm 2,1$     | 0,006   |
| Количество антигипертензивных препаратов | 4 (3; 5)             | –                |         |
| 24-часовое систолическое АД, мм рт. ст.  | 158 (148; 167)       | 120 (115; 125)   | 0,0000  |
| 24-часовое диастолическое АД, мм рт. ст. | $88,09 \pm 14,6$     | $80 \pm 6,9$     | 0,002   |
| Креатинин, мкмоль/л                      | 81 (72; 91)          | –                |         |
| Цистатин С, нг/мл                        | 737,5 (614,4; 850,1) | –                |         |
| рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>         | $77,45 \pm 17,2$     | –                |         |

Примечание. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и частот (%); количественные данные представлены в виде среднего стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианы и межквартильного размаха [Me (Q1; Q3)]. ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

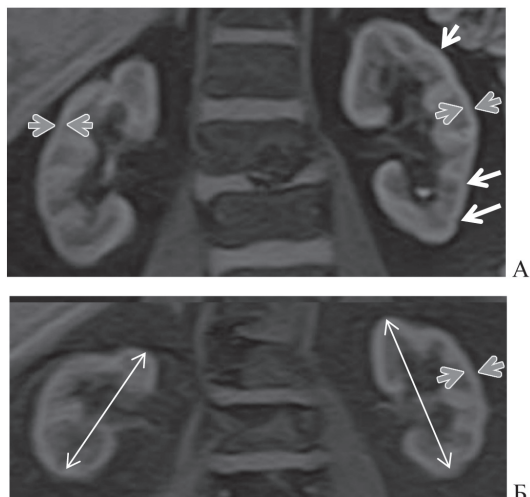


Рисунок 1. МРТ почек. T1-быстрое спин-эхо с подавлением сигнала от жировой ткани (TSEFS), коронарная проекция на уровне синусов почек. Пример гипертонических изменений почек. А – мужчина, 57 лет, неровность контуров (белые стрелки), истончение коркового слоя (серые стрелки); Б – женщина, 63 года, уменьшение почек в размерах (белые стрелки), округлая форма почек, истончение коркового слоя (серые стрелки).  
Figure 1. Renal MRI. T1 turbo spin echo with suppression of the signal from adipose tissue (TSEFS), coronary projection at the level of the renal sinuses. An example of hypertensive kidney damage. A – male, 57 years old, uneven contours (white arrows), thinning of the renal cortex (grey arrows). B – female, 63 years old, kidney reduction in size (white arrows), rounded shape of the kidneys, thinning of the renal cortex (grey arrows).

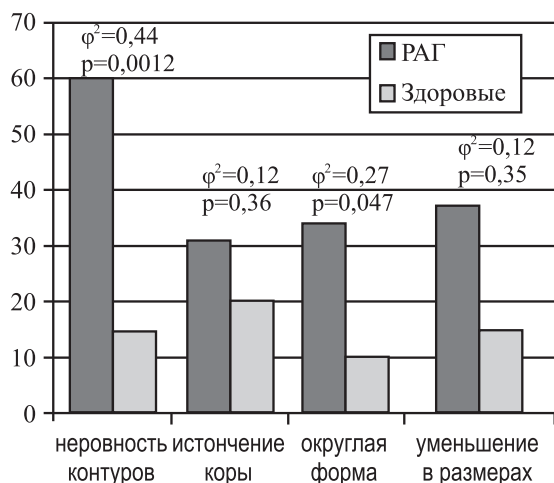


Рисунок 2. Частота патологических изменений паренхимы почек по данным МРТ в группе пациентов с РАГ и в группе сравнения.

Figure 2. The frequency of pathological changes in renal parenchyma according to MRI data in the group of patients with RAH and in the comparison group.

ляция уровня сывороточного креатинина с htTKV и htTCV ( $r=-0,3$ ). Общий объем почек и общий объем коркового слоя (абсолютные и индексированные значения) показали слабую корреляционную связь с рСКФ ( $r=0,3-0,5$ ). С общим объемом коркового слоя, индексированным на рост ( $r=-0,5$ ) и ППТ ( $r=-0,4$ ), оказался связан уровень сывороточного цистатина С. Объем мозгового слоя почек

и его индексированные значения корреляционных связей с сывороточными маркерами почечной дисфункции не показали. Таким образом, единственным МР-показателем, связанным со всеми сывороточными маркерами почечной дисфункции, оказался htTCV.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основными результатами настоящей работы является описание МР-фенотипа изменений почек при РАГ, а также выявление ассоциаций МР-параметров объема почек с сывороточными маркерами почечной дисфункции; в частности, тесной взаимосвязи индексированного на рост объема почечной паренхимы с уровнем цистатина С, креатинина и скоростью клубочковой фильтрации.

### МРТ-паттерны изменения почек при АГ

Понимание МРТ-семиотики изменений структуры и функции почек в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (СД2, ХБП, ИБС, ожирение) и без них имеет важное значение в определении степени тяжести поражения почек как облигатного признака при РАГ [8].

Ранее был описан характер морфологических изменений почек при длительном стойком повышении АД – уменьшение количества функциональных клубочков из-за нефросклероза (атеросклероз, гломерулосклероз и атрофия протоков с интерстициальным фиброзом), увеличение количества волокон внеклеточного матрикса и, в определенной степени, компенсаторная остаточная гипертрофия нефрона [4]. Именно за счет этих процессов почки приобретают характерный МРТ-фенотип – неровность контуров, истончение коркового слоя, где располагаются клубочки, уменьшение в размерах и деформация их формы из бобовидной в округлую. Согласно нашим данным, длительная АГ и тем более ее резистентная форма были связаны с независимыми от пола и возраста неровностью контуров почек и изменением их формы на округлую ( $p<0,05$ ), отмечалась тенденция к значимости в уменьшении их размеров ( $p<0,08$ ). Проблема требует дальнейшего изучения, так как имеются сведения об увеличении линейных размеров и объема почек при сочетании АГ с сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом, ожирением [9]. Таким образом, выявленные в данной работе статистически значимые различия почечной паренхимы у пациентов с РАГ и без ССЗ позволяют утверждать, что предложенный МРТ-фенотип изменений почек можно рассматривать как специфичный для РАГ.

Таблица 2 / Table 2

**Данные сравнительного анализа объемов паренхимы почек и индексированных объемов паренхимы почек у здоровых лиц и пациентов с РАГ, средняя арифметическая  $\pm$  стандартное отклонение или медиана (25%; 75%)**

**Data of comparative analysis of renal parenchyma volumes and indexed renal parenchyma volumes of healthy individuals and patients with RAH, Arithmetic mean  $\pm$  Standard Deviation or Median (25%; 75%)**

| Показатель                 | Группа сравнения    | РАГ                | p     |
|----------------------------|---------------------|--------------------|-------|
| TKV, см <sup>3</sup>       | 358,2 $\pm$ 85,0    | 303,7 $\pm$ 96,1   | 0,020 |
| htTKV                      | 93,3 $\pm$ 17,75    | 72,8 $\pm$ 16,5    | 0,001 |
| bsaTKV                     | 180,9 $\pm$ 34,98   | 157,4 $\pm$ 39,9   | 0,007 |
| bmiTKV                     | 10,4 (8,3; 13,0)    | 9,6 (8,6; 12,3)    | 0,813 |
| TCV, см <sup>3</sup>       | 124 (96; 150,6)     | 76 (58,5; 88)      | 0,001 |
| htTCV                      | 34,3 $\pm$ 8,8      | 18,2 $\pm$ 3,6     | 0,001 |
| bsaTCV                     | 62,9 (53,1; 75,2)   | 38,4 (31,7; 45,9)  | 0,001 |
| bmiTCV                     | 3,8 (2,9; 4,9)      | 2,4 (2,2; 3,2)     | 0,002 |
| TMedullaV, см <sup>3</sup> | 224 (195; 257)      | 233,5 (168; 266,5) | 0,793 |
| htTMedullaV                | 58,9 $\pm$ 11,7     | 55,7 $\pm$ 16,7    | 0,267 |
| bsaTMedullaV               | 115,1 (98,6; 127,8) | 113,9 (97; 127,6)  | 0,980 |
| bmiTMedullaV               | 6,4 (5,4; 8,4)      | 7,1 (6,3; 9,5)     | 0,091 |

Примечание. Данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение или медиана и межквартильный размах (25%; 75%).

Здесь и в табл. 3: TKV – общий объем почек; htTKV – общий объем почек, индексированный на рост; bsaTKV – общий объем почек, индексированный на площадь поверхности тела; bmiTKV – общий объем почек, индексированный на индекс массы тела; TCV – общий объем коркового вещества почек; htTCV – общий объем коркового вещества почек, индексированный на рост; bsaTCV – общий объем коркового вещества почек, индексированный на площадь поверхности тела; bmiTCV – общий объем коркового вещества почек, индексированный на индекс массы тела; TMedullaV – общий объем мозгового вещества почек; htTMedullaV – общий объем мозгового вещества почек, индексированный на рост; bsaTMedullaV – общий объем мозгового вещества почек, индексированный на площадь поверхности тела; bmiTMedullaV – общий объем мозгового вещества почек, индексированный на индекс массы тела.

Таблица 3 / Table 3

**Корреляционные связи объемов паренхимы почек с функциональными показателями**

**Correlations of renal parenchyma volumes with functional indicators**

| Показатель | Креатинин | p    | Цистатин С | p-value | pСКФ | p     |
|------------|-----------|------|------------|---------|------|-------|
| TKV        | -0,12     | 0,51 | 0,15       | 0,45    | 0,52 | 0,003 |
| htTKV      | -0,43     | 0,02 | -0,24      | 0,21    | 0,46 | 0,011 |
| bsaTKV     | -0,29     | 0,13 | -0,24      | 0,21    | 0,59 | 0,011 |
| bmiTKV     | -0,09     | 0,64 | -0,17      | 0,37    | 0,56 | 0,011 |
| TCV        | -0,15     | 0,43 | -0,24      | 0,20    | 0,54 | 0,002 |
| htTCV      | -0,37     | 0,04 | -0,48      | 0,05    | 0,52 | 0,004 |
| bsaTCV     | -0,26     | 0,17 | -0,32      | 0,09    | 0,58 | 0,001 |
| bmiTCV     | -0,12     | 0,54 | -0,24      | 0,20    | 0,57 | 0,001 |

### Методические подходы к измерению объема и размеров почек

Объем почек, определенный визуальными методами, не является стандартизированным показателем, поскольку имеются различия по временным затратам на постобработку, различия в точности и воспроизводимости между ручной, полуавтоматической и автоматической постобработкой [10]. Кроме того, есть некоторые расхождения, при этом с высокой корреляцией, измерениях

разными методами (УЗИ/КТ/МРТ). Так, по данным литературы (рис. 3), диапазон нормальных значений объема почек, по данным МРТ, составляет от 143,2  $\pm$  29,0 мл (Sandmair M, 2016) до 367  $\pm$  58 мл (Cox EF, 2017).

При этом важно отметить, что эти значения получены у здоровых добровольцев, а также потенциальных доноров почки. Даже несмотря на такой существенный разброс значений, объемы почек в выборке нашего исследования соответствуют данным других исследователей. Так, TKV и TCV у здоровых лиц оказались сопоставимы – 358 и 124 см<sup>3</sup>, соответственно. TKV у лиц с РАГ значимо ниже, чем у здоровых, но попадает в диапазон допустимых значений. В свою очередь TCV при РАГ действительно оказался ниже – 76 см<sup>3</sup> (диапазон, по данным литературы, – 82 см<sup>3</sup> (Liefke J, 2022) и 263 см<sup>3</sup> (Will S., 2014)). Эллипсоидный метод расчета TKV, который мы использовали в своих расчетах, наиболее прост и воспроизводим, при этом для корректной оценки почечной функции необходимо использовать суммарный объем обеих почек.

Обсервационные исследования на больших выборках пациентов показали, что объемы почечной паренхимы и коркового слоя почек тесно коррелируют друг с другом [11, 12]. В то же время, есть

данные, полученные при межоператорском сравнении КТ и МРТ-волюметрии коркового вещества почек – автоматическим методом и методом эллипсоида, где показаны большой диапазон значений и достаточно высокая систематическая ошибка при применении формулы эллипсоида ( $r=0,54$ ) [13]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования на различных группах для выявления объемного показателя, наиболее точно отражающего анатомическую и функциональную целостность почек.

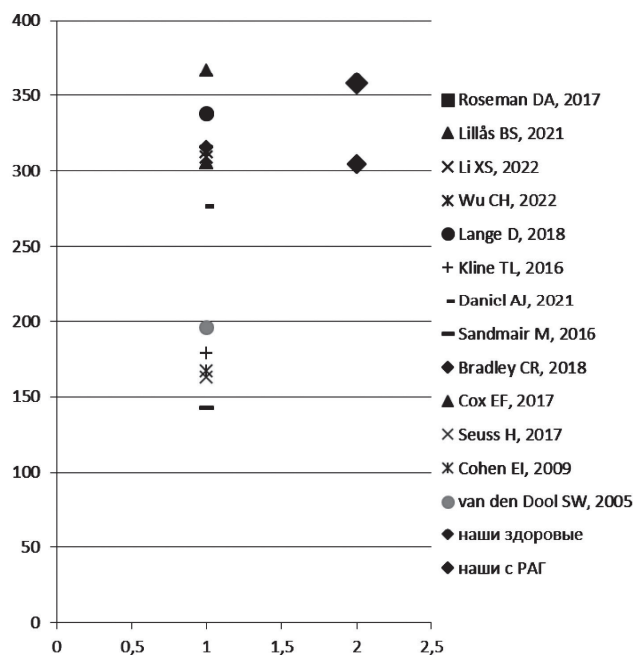


Рисунок 3. Значения ТКВ, рассчитанного по формуле эллипсоида, по данным бесконтрастной МРТ. В левом столбце отмечены средние значения ТКВ здоровых людей, по данным литературы за последние 10 лет (PubMed). В правом столбце отмечены средние значения ТКВ, полученные в нашем исследовании.

Figure 3. The values of TKV calculated by the ellipsoid formula according to the non-contrast renal MRI. The left column shows the average TKV values of healthy people according to literature data for the last 10 years (PubMed). The average values of TKV obtained in our study are marked in the right column.

### Взаимосвязь биомаркеров дисфункции почек с данными методов визуализации

Мы получили более значимую корреляционную связь htTCV с креатинином, цистатином и рСКФ, чем просто с ТКВ. Использование нами индексированного на рост объема почек отличается от абсолютного объема почек во Framingham heart study [7]. С одной стороны – такой расчетный объемный показатель является более точным, с другой стороны – зависит от ряда факторов. В то же время, мы получили данные о большей информативности общего объема коркового слоя почек, индексированного на рост (htTCV), как параметра, характеризующего взаимосвязь между объемом и функцией почек. А именно, независимо от антропометрических параметров htTCV показал взаимосвязи с биомаркерами почечной дисфункции. Таким образом, основываясь на полученных результатах, мы считаем целесообразным применять суммарный индексированный объем коркового вещества почек, поскольку данный показатель тесно связан с антропометрическими данными.

Установленные в настоящей работе взаимосвязи между количественными показателями объемов почечной паренхимы и маркерами почечной дисфункции согласуются с результатами ра-

нее выполненных работ, в которых проводилось сравнение линейных и объемных показателей почек (по данным УЗИ) у гипертензивных больных и здоровых добровольцев и были выявлены ассоциации объема почек с креатинином и рСКФ [14]. Кроме того, аналогичные корреляции МРТ-объемов почек с креатинином и рСКФ показали, что МР-волуметрия может рекомендоваться как альтернативный способ оценки функции почек у потенциальных доноров почек и лиц с ХСН [15].

С другой стороны – оценка почечной дисфункции, на основе значения рСКФ и уровня креатинина, может иметь некоторые неточности и отклонения, связанные с полом, возрастом и этнической принадлежностью [16]. В нашем исследовании уровень креатинина имеет слабые связи с htTKV и индексированным на рост объемом коркового слоя почек. В представленных нами ранее результатах значения концентрации креатинина имели обратную корреляционную связь только с htTKV, а также было показано, что с уменьшением индексированных объемов коркового слоя почек снижается их функция, оцененная по уровню рСКФ [17]. В свою очередь, растет доказательная база, подтверждающая более высокую значимость определения уровня цистатина С, а также определение неинвазивных визуальных маркеров при оценке функции почек [18]. Так, согласно представленным нами данным, htTCV, как неинвазивный маркер почечной дисфункции, показал наиболее сильную связь с цистатином С. В работе Е.А. Лопиной и соавт. по изучению влияния АГ на развитие кардиоренальной недостаточности было показано, что, независимо от пола, сниженная рСКФ и повышенный уровень цистатина С в сыворотке крови детерминируют дисфункцию почек, даже при нормальных значениях сывороточного креатинина и альбуминурии [19].

Перспективой дальнейшего обследования может стать изучение возможностей фармакологических и аппаратных методов лечения с целью замедления прогрессирования изменений почек, связанных с РАГ. К числу таких вмешательств можно отнести симпатическую ренальную денервацию, принимая во внимание её антигипертензивные и симпатолитические эффекты [20].

Ограничениями нашего исследования являются: относительно малый объем выборки, обработка МРТ почек одним исследователем (нет оценки межоператорской вариабельности предлагаемых признаков поражения почек при гипертонии), а также использование линейных измерений почек для расчета объема. Тем не менее, в работе получены статистически значимые различия индекси-

рованных объемов паренхимы почек у пациентов с РАГ и группы сравнения, а также ассоциация объема паренхимы с биохимическими маркерами почечной дисфункции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В гипертонический фенотип изменений почечной паренхимы, по данным МРТ, входят уменьшение почек в размерах (длинник менее 99 мм), истончение коркового слоя (менее 5 мм), неровность контуров (крупно- и мелкобугристая поверхность) и округлая форма почек (вместо бобовидной). Общий объем коркового вещества почек, индексированный на рост, имеет отрицательную корреляционную связь с уровнем сывороточных креатинина и цистатина С и обратную с рСКФ, поэтому может рекомендоваться как неинвазивный маркер, отражающий состояние почек при АГ.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Панарина СА, Юдина ЮС, Ионов МВ и др. Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек. *Артериальная гипертензия* 2020;26(1):94–106. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106
2. Panarina SA, Yudina YuS, Ionov MV et al. Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)* 2020;26(1):94–106 (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106
3. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
4. Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension* 2019;16(1):6–31 (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
5. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th Edition. e-Book. Elsevier Health Sciences, 2020
7. Ситкова ЕС, Мордовин ВФ, Пекарский СЕ и др. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации. *Сибирский медицинский журнал* 2018;33(2):9–15. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15
8. Sitkova ES, Mordovin VF, Pekarskii SE et al. Blood Pressure Variability as a Factor of Better Cardioprotective Efficacy of Renal Denervation. *Siberian Medical Journal* 2018;33(2):9–15. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-2-9-15 (In Russ.)
9. Аксенова АВ, Сивакова ОА, Блинова НВ и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив* 2021;93(9):1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007
10. Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)* 2021;93(9):1018–1029 (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007
11. Roseman DA, Hwang SJ, Oyama-Manabe N et al. Clinical associations of total kidney volume: the Framingham Heart Study. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(8):1344–1350. doi: 10.1093/ndt/gfw237
12. Мационис АЭ, Батюшин ММ, Повилайтите ПЕ, Литвинов АС. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. *Нефрология* 2007;11(3):53–56. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-53-56
13. Matsionis AE, Batyushin MM, Povilaitite PE, Litvinov AS. Morphological analysis of pathological alterations in the kidneys depending on duration of arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007;11(3):53–56. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-53-56
14. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями. *Нефрология* 2017;21(5):14–21. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-14-21
15. Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Features of the structural and the functional state of kidneys and the function of endothelium in hypertensive patients with metabolic disturbances. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(5):14–21 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-14-21
16. Christensen RH, Lundgren T, Stenvinkel P, Brismar TB, 2017. Renal volumetry with magnetic resonance imaging. *Acta Radiologica Open* 6, 205846011773112. doi: 10.1177/2058460117731120
17. Noda Y, Ito K, Kanki A et al. Measurement of Renal Cortical Thickness Using Noncontrast-Enhanced Steady-State Free Precession MRI With Spatially Selective Inversion Recovery Pulse: Association With Renal Function. *Journal of magnetic resonance imaging* 2015;41:1615–1621. doi: 10.1002/jmri.24719
18. Mitsui Y, Sadahira T, Araki M et al. The assessment of renal cortex and parenchymal volume using automated CT volumetry for predicting renal function after donor nephrectomy. *Clin Exp Nephrol* 2018;22(2):453–458. doi: 10.1007/s10157-017-1454-1
19. Siedek F, Haneder S, Dörner J et al. Estimation of split renal function using different volumetric methods: inter- and intraindividual comparison between MRI and CT. *Abdom Radiol* 2019;44:1481–1492. doi: 10.1007/s00261-018-1857-9
20. Nwafor NN, Adeyekan AA, Adenike OA. Sonographic evaluation of renal parameters in individuals with essential hypertension and correlation with normotensives. *Niger J Clin Pract* 2018;21(5):578–584. doi: 10.4103/njcp.njcp\_57\_17
21. Rankin AJ, Allwood-Spiers S, Lee MMY et al. Comparing the interobserver reproducibility of different regions of interest on multi-parametric renal magnetic resonance imaging in healthy volunteers, patients with heart failure and renal transplant recipients. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2020;33:103–112. doi: 10.1007/s10334-019-00809-4
22. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med* 2021;385(19):1737–1749. doi: 10.1056/NEJMoa2102953
23. Рюмшина НИ, Зюбанова ИВ, Сухарева АЕ и др. Ассоциации МРТ паренхиматозных изменений почек и биохимических показателей их дисфункции при резистентной артериальной гипертензии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины* 2022;37(1):57–66. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-57-66
24. Ryumshina NI, Zyubanova IV, Sukhareva AE et al. Associations between MRI signs of kidney parenchymal changes and biomarkers of renal dysfunction in resistant hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2022;37(1):57–66. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-57-66
25. Ebert N, Shlipak MG. Cystatin C is ready for clinical use. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29:591–598. doi: 10.1097/MNH.0000000000000638
26. Лопина ЕА, Гришина НП, Либис РА. Артериальная гипертензия как триггер развития кардиоренальной недостаточности у пациентов разного пола. *Сибирский медицинский журнал* 2019;34(3):114–121. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121
27. Lopina EA, Grishina NP, Libis RA. Arterial hypertension as a trigger for the development of cardiorenal failure in patients of dif-

ferent genders. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2019;34(3):114–121 (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-114-121

20. Зюбанова ИВ, Фальковская АЮ, Мордовин ВФ и др. Особенности изменения бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией после ренальной денервации, взаимосвязь с антигипертензивной и кардиопротективной эффективностью вмешательства. *Кардиология* 2021;61(8):32–39. doi: 10.18087/cardio.2021.8.n1556

Zyubanova IV, Falkovskaya AYU, Mordovin VF et al. Erythrocyte Membranes Beta-Adrenoreactivity Changes After Renal Denervation in Patients With Resistant Hypertension, Relationship With Antihypertensive and Cardioprotective Intervention Efficacy. *Kardiologiia* 2021;61(8):32–39 (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2021.8.n1556

#### Сведения об авторах:

Рюмшина Надежда Игоревна, канд. мед. наук

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики. Тел.: 8-953-916-50-41; E-mail: n.rumshina@list.ru. ORCID: 0000-0002-6158-026X

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, отделение артериальных гипертензий. Тел.: 8-906-947-82-74; E-mail: zyubanovaiv@mail.ru, 0000-0001-6995-9875

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, отделение артериальных гипертензий. Тел.: 8-913-884-52-69; E-mail: alla@cardio-tomsk.ru. ORCID: 0000-0002-5638-3034

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, отделение клинической лабораторной диагностики. Тел. 8-909-549-6454; E-mail: anna@cardio-tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-3147-3025

Проф. Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук,

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики. Тел.: 8-903-951-26-76; E-mail: ussov1962@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7978-5514

Завадовский Константин Валерьевич, д-р мед. наук

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111А. Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, отделение рентгеновских и томографических

методов диагностики. Тел.: 8-903-951-87-91; E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-1513-8614

#### About the authors:

Nadezhda I. Ryumshina MD, PhD

634012, Russia, Tomsk, Kievskaya st., 111A, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian academy of Science, Department of Radiology and Tomography. Phone: 8-953-916-50-41; E-mail: n.rumshina@list.ru. ORCID: 0000-0002-6158-026X

Irina V. Zyubanova MD, PhD

634012, Russia, Tomsk, Kievskaya st., 111A, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian academy of Science, Department of Hypertension. Phone: 8-906-947-82-74; E-mail: zyubanovaiv@mail.ru, 0000-0001-6995-9875

Alla Yu. Falkovskaya MD, PhD, DMedSci

634012, Russia, Tomsk, Kievskaya st., 111A, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian academy of Science, Department of Hypertension. Phone: 8-913-884-52-69; E-mail: alla@cardio-tomsk.ru. ORCID: 0000-0002-5638-3034

Anna M. Gusakova MD, PhD

634012, Russia, Tomsk, Kievskaya st., 111A, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian academy of Science, Department of Functional and Laboratory Diagnostics. Phone: 8-909-549-6454; E-mail: anna@cardio-tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-3147-3025

Prof. Vladimir Yu. Ussow MD, PhD, DMedSci

634012, Russia, Tomsk, Kievskaya st., 111A, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian academy of Science, Department of Radiology and Tomography. Phone: 8-903-951-26-76; E-mail: ussov1962@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7978-5514

Konstantin V. Zavadovsky MD, PhD, DMedSci

634012, Russia, Tomsk, Kievskaya st., 111A, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian academy of Science, Department of Radiology and Tomography. Phone: 8-903-951-87-91; E-mail: konstz@cardio-tomsk.ru, ORCID: 0000-0002-1513-8614

**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 06.12.2022;  
одобрена после рецензирования 20.04.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 06.12.2022;  
approved after reviewing 20.04.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

© Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, З.Р. Икоева, В.Г. Голоева, А.А. Гусалов, 2023  
УДК [616.61-036.12-06 : 616.1]-02 : 543.068.3

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-68-75

EDN: HWKUNJ

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОДУКТОВ КОНЕЧНОГО ГЛИКИРОВАНИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*Фатима Урузмаговна Дзгоева<sup>1✉</sup>, Олег Валерьевич Ремизов<sup>2</sup>,  
Зарина Руслановна Икоева<sup>3</sup>, Виктория Герсановна Голоева<sup>4</sup>,  
Азамат Александрович Гусалов<sup>5</sup>*

<sup>1,3,4,5</sup>Кафедра внутренних болезней №5, Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Россия;

<sup>2</sup>кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, г.Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Россия

<sup>1</sup> fdzgoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>

<sup>2</sup> oleg\_remizov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>

<sup>3</sup> zariikosha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4183-2335>

<sup>4</sup> vgoloeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5310-889X>

<sup>5</sup> gusalov97@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6296-9688>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Кальцификация сосудов лежит в основе кардиоваскулярных осложнений, остающихся ведущей причиной высокой смертности при хронической болезни почек (ХБП). Уремическим токсинам, в том числе, продуктам конечного гликирования, отводят существенную роль в формировании этого процесса. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** уточнить роль конечных продуктов гликирования и воспаления в процессах кальцификации сосудов на разных стадиях ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 105 пациентов в возрасте от 18 до 66 лет на разных стадиях ХБП С1–С5Д, у 75 причиной которой стала диабетическая нефропатия (ДН), у 30 – иные нозологические формы. Сывороточную концентрацию конечных продуктов гликирования (AGEs), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), тропонина I, паратгормона (ПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для исследования концентрации AGEs отделяли сыворотку центрифугированием (в пробирках Эппендорфа). Пробы хранили при -70 °С. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин и > 95 г/м<sup>2</sup> – для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено достоверное увеличение сывороточной концентрации фосфора (p < 0,05) и паратиреоидного гормона (p < 0,01) по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации. Установлено увеличение концентрации AGEs, ИЛ-6 и ФНО-α на всех стадиях ХБП, наиболее выраженное на поздних стадиях – С4–С5Д (p < 0,01, p < 0,05, p < 0,05 соответственно). Выраженные изменения ИММЛЖ и Vps были связаны с высоким уровнем AGEs, ИЛ-6 и ФНО-α. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышение уровня конечных продуктов гликирования и факторов воспаления, прямо и достоверно коррелировало с тяжестью уремии и выраженностью морфофункциональных изменений сердца и аорты, что подтверждает их существенную роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП.

**Ключевые слова:** конечные продукты гликирования, воспаление, кальцификация сосудов, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Икоева З.Р., Голоева В.Г., Гусалов А.А. Клиническое значение продуктов конечного гликирования и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. *Нефрология* 2023;27(3):68-75. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-68-75. EDN: HWKUNJ

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS AND INFLAMMATION PRODUCTS IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR CALCIFICATION AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Fatima U. Dzgoeva<sup>1✉</sup>, Oleg V. Remizov<sup>2</sup>, Zarina R. Ikoeva<sup>3</sup>, Victoria G. Goloeva<sup>4</sup>,  
Azamat A. Gusalov<sup>5</sup>*

<sup>1,3,4,5</sup> Department of Internal Diseases No. 5, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia–Alania Republic. Russia;

<sup>2</sup> Department of Radiology with radiotherapy and oncology, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, North Ossetia–Alania Republic, Russia

<sup>1</sup> fdzgoeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7314-9063>

<sup>2</sup> oleg\_remizov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4175-5365>

<sup>3</sup> zariikosha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4183-2335>

<sup>4</sup> vgoloeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5310-889X>

<sup>5</sup> gusalov97@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-6296-9688>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Vascular calcification underlies cardiovascular complications, which remain the leading cause of high mortality in chronic kidney disease (CKD). Uremic toxins, including the advanced glycation end products, play a significant role in the formation of this process. **THE AIM** of the study is to clarify the role of the advanced glycation end products (AGEs) and inflammation products in the processes of vascular calcification at different stages of CKD. **PATIENTS AND METHODS.** 105 patients aged 18 to 66 years at different stages of CKD C1-C5D were examined, 75 of which were caused by diabetic nephropathy (DN), 30 by other nosological forms. Serum concentrations of AGEs, IL6, TNF- $\alpha$ , troponin I, parathyroid hormone (PTH) were determined by enzyme immunoassay (ELISA). To study the AGEs concentration, the serum was separated by centrifugation (in Eppendorf tubes). The samples were stored at  $-70^{\circ}\text{C}$ . The left ventricular myocardial mass index (LVMI) was determined. Left ventricular hypertrophy (LVH) was diagnosed with  $\text{LVH} > 115 \text{ g/m}^2$  for men and  $> 95 \text{ g/m}^2$  for women. The peak systolic velocity of blood flow in the aortic arch (Vps) was studied by duplex scanning using the Doppler effect. **RESULTS.** A significant increase in serum phosphorus concentration ( $p < 0.05$ ) and PTH ( $p < 0.01$ ) was revealed as the glomerular filtration rate decreased. An increase in the concentration of AGEs, IL6 and TNF- $\alpha$  was found at all stages of CKD, most pronounced at the later stages – C4-C5D ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ , respectively). Pronounced changes in LVMI and Vps were associated with high levels of AGEs, IL6 and TNF- $\alpha$ . **CONCLUSION.** An increase in the level of glycation end products and inflammatory factors directly and reliably correlated with the severity of uremia and the severity of morphofunctional changes in the heart and aorta, which confirms their significant role in the development of cardiovascular complications in CKD.

**Keywords:** advanced glycation end products, inflammation, vascular calcification, chronic kidney disease

**For citation:** Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Ikoeva Z.R., Goloeva V.G., Gusalov A.A. Clinical significance of advanced glycation end products and inflammation products in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):68-75. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-68-75. EDN: HWKUHJ

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) связана с глубоким ремоделированием сосудов, ускоряющим прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и характеризующимся гиперплазией интимы, ускоренным прогрессированием атеросклероза, кальцификацией сосудов. В процессах ремоделирования ключевую роль играет дисфункция клеток гладкой мускулатуры сосудов (КГМС). В условиях уремии КГМС могут переключаться с сократительного фенотипа на синтетический фенотип, подвергаясь аномальной пролиферации, миграции, старению, апоптозу и кальцификации [1]. Растущий объем экспериментальных данных свидетельствует, что вновь выявляемые уремические токсины, такие как неорганический фосфат, индоксилсульфат, а также конечные продукты гликирования – Advanced Glycation End Products (AGEs) могут непосредственно влиять на физиологические функции КГМС, в том числе, через индукцию характерных для ХБП хронического воспаления и оксидативного стресса [2] AGEs представляют собой класс соединений, полученных в результате неферментативной реакции глюкозы и ее метаболитов с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами. Уровни локального и циркулирующего AGEs заметно увеличивают-

ся у пациентов с сахарным диабетом (СД) вне зависимости от наличия ХБП. Подобное увеличение, по-видимому, связано с ростом эндогенной генерации AGEs, вторичной по отношению к окислительному стрессу, увеличением потребления пищи и нарушением его почечного клиренса при снижении скорости клубочковой фильтрации [3, 4]. In vitro связывание AGEs с их рецептором RAGE ускоряет остеогенный переход КГМС и последующую кальцификацию сосудов с помощью p38 / митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) и активации пути передачи сигналов Wnt/p catenin [5]. В среде с высоким содержанием глюкозы воспаление, вызванное RAGE, вызывает выработку RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) остеобластами, способствуя деградации кости и последующему увеличению Ca и Pi в крови, что, в свою очередь, стимулирует остеобластную трансформацию сосудистых клеток [6]. Кроме того, AGEs способствуют нескольким связанным с уремией нарушениям, включая усиление синтеза медиаторов воспаления – интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), усиление оксидативного стресса, нарушение функции эндотелиальных клеток и утолщение стенок сосудов, что косвенно влияет на кальцификацию сосудов [7].

Цель настоящего исследования – уточнить роль AGEs и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 105 пациентов в возрасте от 18 до 66 лет при ХБП С1–С5Д, у 75 из которых причиной ХБП является диабетическая нефропатия (ДН), у 30 – иные нозологические формы. 15 здоровых лиц составили контрольную группу.

Сывороточную концентрацию конечных продуктов гликирования (AGEs), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), тропонина I, паратгормона (ПТГ) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов фирм «BluGene biotech» (Китай), «Cloud-Clone Corp.» (США), «ELISA Kit» (Австрия). ИФА проводили на анализаторе «Multiscan FC» (Финляндия). Пациентам с ДН производились определение гликированного гемоглобина, контроль гликемического профиля. Для исследования концентрации AGEs у пациентов брали утреннюю венозную кровь натощак (в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем), отделяли сыворотку центрифугированием (в пробирках Эппендорфа). Пробы хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ  $> 115 \text{ г/м}^2$  для мужчин и  $> 95 \text{ г/м}^2$  – для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps) для оценки характера гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности и величины просвета.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» (протокол №9.2 от 09.11.2019 г.) в соответствии с принципами Хельсинкской конвенции. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При статистическом анализе использовали программы Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Применяли стандартную описательную статистику: [медианы и интерквартильный размах], (средние значения  $\pm$  стандартное отклонение) и частоты  $n$  (%), корреляционный анализ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена  $r$ ) и регрессионный анализ. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный

интервал [95 % ДИ] рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические данные пациентов и контрольной группы на момент обследования представлены в табл. 1.

*Изменения показателей костно-минерального обмена, AGEs и воспаления в зависимости от стадии ХБП (табл. 2).*

Выявлено достоверное увеличение сывороточной концентрации фосфора ( $p < 0,05$ ) и ПТГ ( $p < 0,01$ ) по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Также установлено увеличение концентрации AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  во всех группах пациентов, наиболее выраженное на поздних стадиях ХБП С4–С5Д ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

*Взаимосвязь между показателями сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps) костно-минерального обмена, AGEs и маркерами воспаления.*

В соответствии с тяжестью поражения, определяемой параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps), пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с невыраженными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми отклонениями. Из 105 больных у 31 (29,52 %) установлена относительно небольшая ГЛЖ (ИММЛЖ  $< 160 \text{ г/м}^2$ ), и у 74 (70,48 %) отмечено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого ( $\geq 160 \text{ г/м}^2$ ; табл. 3). Из 105 пациентов у 37 (35,24 %) установлено относительно небольшое повышение Vps ( $< 100 \text{ м/с}$ ), и у 68 (64,76 %) пациентов выявлено выраженное повышение Vps от умеренного до тяжелого ( $\geq 100 \text{ м/с}$ ; табл. 4). Каждый показатель костно-минерального обмена, а также значения AGEs, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , связанные с ИММЛЖ (см. табл. 3) или Vps (см. табл. 4), были разделены на 3 части (тертиль): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средне выраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений данных показателей.

Наиболее выраженные изменения ИММЛЖ и Vps были связаны с наиболее высоким уровнем AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также с высокой концентрацией интактного ПТГ – иПТГ ( $\geq 99 \text{ пг/мл}$ ). Медианы AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с выраженными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ достоверно отличались от таковых в группе с умеренными изменениями ИММЛЖ ( $p = 0,0001$ ,  $p = 0,0001$ ,  $p = 0,0002$  соответственно).

В табл. 4 показаны взаимосвязи между Vps, параметрами минерально-костного метаболизма, AGEs и воспаления. Наиболее выраженные изменения Vps были связаны с наиболее высоким уровнем AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Медианы AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с выраженными и тяжелыми изменениями Vps достоверно

отличались от таковых в группе с умеренными изменениями Vps ( $p=0,0002$ ,  $p=0,0002$ ,  $p=0,0001$  соответственно).

**Взаимосвязь параметров воспаления (ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и конечных продуктов гликирования (AGEs) в процессах развития кардиоваскулярной кальцификации при ХБП.**

Таблица 1 / Table 1

**Клинические данные пациентов (n=105) и контрольной группы (n=15) на момент обследования**

**Clinical parameters in patients (n=105) and healthy individuals (n=15) at the time of the examination**

| Параметры                                   | Пациенты, абс. (%)                 | Контрольная группа | p (для тренда) |
|---------------------------------------------|------------------------------------|--------------------|----------------|
| Мужской пол, абс. число (%)                 | 59 (56,2)                          | 9(60,0)            | 0,069          |
| Возраст, лет                                | 43,0 (18,0–66,0)                   | 36,0(22,0–51,0)    | 0,358          |
| ДН                                          | 75 ( 71,43)                        | –                  |                |
| Hb, г/л                                     | 103 (89–136)                       | 132 (118–156)      | <0,05          |
| HbA1c, %.                                   | 7,81(6,52–8,41)                    | 5,01(4,52– 6.03)   | <0,05          |
| АГ                                          | 91 (86,66)                         | –                  |                |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>                     | 136,2 $\pm$ 15                     | 109,4 $\pm$ 14     | <0,001         |
| ФВ, %                                       | 43,2 $\pm$ 1,5                     | 65, $\pm$ 2,5      | <0,001         |
| Тропонин I, нг/мл                           | 0,79 $\pm$ 0,002                   | 0,48 $\pm$ 0,002   | 0,041          |
| Vps, см/с                                   | 121,6 $\pm$ 3,1                    | 69,23 $\pm$ 3,1    | <0,001         |
| Сахароснижающие препараты                   | 67(63,81)                          | –                  | –              |
| Аналоги витамина D                          | 21 (20,0)                          | –                  | –              |
| Статины                                     | 21 (20,0)                          | –                  | –              |
| Фосфатбиндеры                               | 19 (18,09)                         | –                  | –              |
| Антигипертензивные препараты                | 91 (86,66)                         | –                  | –              |
| рСКФ CKD-EPI, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> | 41,4 (10,2–109,6)                  | 91,3 (69,8–121,4)  | <0,001         |
| Стадии ХБП: C1/C2/C3A/C3B/C4/C5, %          | 7,61/10,48/15,24/16,19/25,71/24,76 | –                  | –              |
| Кальций, ммоль/л                            | 2,31 (1,51–2,83)                   | 2,26 (1,41–2,69)   | 0,361          |
| Фосфор, ммоль/л                             | 1,16 (0,62–2,41)                   | 0,7 (0,21–1,29)    | <0,001         |
| иПТГ, пг/мл                                 | 69,0 (24,00–501,00)                | 27,0 (29,00–61,00) | <0,01          |
| AGEs, нг/мл                                 | 9563,5 $\pm$ 2574,3                | 2057,3 $\pm$ 737,4 | <0,001         |
| ИЛ6, нг/л                                   | 8,33(6,22–8,41)                    | 4,1 (2,31–4,05)    | <0,05          |
| ФНО- $\alpha$ , нг/л                        | 31,1 (16,2–31,1)                   | 6,9 (5,9–9,01)     | <0,001         |

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: HbA1c – гликированный Hb; ДН – диабетическая нефропатия; Vps-(peak systolic velocity) – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты; CKD-EPI – формула для определения рСКФ; иПТГ – паратгормон; AGEs – advanced glycation end products (конечные продукты гликирования); ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ . Стандартная описательная статистика – медианы (межквартильный интервал), среднее  $\pm$  стандартное отклонение или частоты n (%).

Note. Here and in Tables 2–4: HbA1c – glycated Hb, DN – diabetic nephropathy, Vps-(peak systolic velocity) – peak systolic blood flow velocity in the aortic arch; CKD-EPI – formula for determining eGFR; iPTH – parathyroid hormone; AGEs – advanced glycation end products (glycation end products); IL6-interleukin 6; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor- $\alpha$ . Standard descriptive statistics – median (interquartile interval), mean  $\pm$  standard deviation, or frequencies n (%).

Таблица 2 / Table 2

**Параметры костно-минерального метаболизма, AGEs и воспаления в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=105)**

**Parameters of bone-mineral metabolism, AGEs and inflammation in groups of patients identified depending on the stage of CKD (n=105)**

| Показатели         | C1–C2 (n=19)       | C3A (n=16)          | C3B (n=17)          | C4 (n=27)           | C5 –C5Д (n=26)       | p     |
|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-------|
| Фосфор ммоль/л     | 0,91 (0,72–1,39)   | 1,29 (1,21–1,42)    | 1,39 (1,19–1,51)    | 1,31 (1,19–1,54)    | 1,52(1,41–1,)        | <0,05 |
| Кальций, ммоль/л   | 2,21 $\pm$ 0,14    | 2,26 $\pm$ 0,03     | 2,41 $\pm$ 0,04     | 2,50 $\pm$ 0,03     | 2,61 $\pm$ 0,06      | 0,231 |
| иПТГ, пг/мл        | 66,0(29,0–68,0)    | 81,0(8,2–91,3)      | 92,0 (31,5–139,6)   | 106,0(41,3–142,5)   | 223,0 (145,6–703,6)  | <0,02 |
| AGEs, нг/мл        | 2947,6 $\pm$ 864,2 | 3287,1 $\pm$ 1532,3 | 6887,3 $\pm$ 2461,2 | 9867,4 $\pm$ 2989,5 | 11621,8 $\pm$ 3211,4 | <0,01 |
| ИЛ6 нг/л           | 4,18 (2,87–5,31)   | 4,91 (3,16 –5,27)   | 6,01 (4,88 –7,31)   | 7,99 (5,41–8,82)    | 9,93 (7,18–11,05)    | <0,05 |
| ФНО- $\alpha$ нг/л | 7,11 (6,02–7,94)   | 9,05 (7,18–12,15)   | 13,08 (9,11–15,31)  | 16,92 (13,08–17,96) | 32,52 (26,19–29,94)  | <0,05 |

Примечание. Результаты представлены как медианы (межквартильный интервал), среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

Note. Results are presented as median (interquartile interval), mean  $\pm$  standard deviation.

Таблица 3 / Table 3

### Зависимость параметров костно-минерального обмена, AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ от величин ИММЛЖ у пациентов с ХБП

Dependence of the parameters of bone and mineral metabolism, AGEs, IL-6 and TNF- $\alpha$  on the values of LVMI in patients with CKD

| Показатели                    | ИММЛЖ (n=105)                          |                                        |                   |        |
|-------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|--------|
|                               | <160 г/м <sup>2</sup> (n=31), абс. (%) | ≥160 г/м <sup>2</sup> (n=74), абс. (%) | ОШ [95% ДИ]       | p      |
| Кальций, ммоль/л              |                                        |                                        |                   |        |
| <2,23                         | 10(32,26)                              | 21 (28,38)                             | 1                 | 0,55   |
| 2,23–2,29                     | 13 (41,94)                             | 27 (36,49)                             | 0,69 [0,51–1,39]  |        |
| ≥2,29                         | 8 (25,80)                              | 26(35,14)                              | 0,88 [0,61–1,92]  |        |
| Фосфор, моль/л                |                                        |                                        |                   |        |
| <0,83                         | 10(32,26)                              | 22 (29,73)                             | 1                 | 0,43   |
| 0,83–1,31                     | 11 (35,48)                             | 21 (28,38)                             | 0,68 [0,39–1,41]  |        |
| ≥1,31                         | 10(32,26)                              | 31 (41,89)                             | 0,69 [0,41–1,29]  |        |
| иПТГ, пг/мл                   |                                        |                                        |                   |        |
| <39                           | 11 (35,48)                             | 15 (20,27)                             | 1                 | 0,05   |
| 39–104                        | 9 (29,04)                              | 27 (36,49)                             | 1,22 [1,81–2,54]  |        |
| ≥104                          | 11 (35,48)                             | 32(43,24)                              | 2,28 [1,41–5,11]  |        |
| AGEs, нг/мл                   |                                        |                                        |                   |        |
| <5250                         | 9(29,03)                               | 15(20,27)                              | 1                 | 0,0001 |
| 5250–10600                    | 14(45,16)                              | 26(35,14)                              | 2,51 [1,39–5,07]  |        |
| >10600                        | 8(25,81)                               | 33(44,59)                              | 5,31 [3,73–11,34] |        |
| AGEs (медиана), нг/мл         | 3728,4 (2932,6–4834,2)                 | 8537,8 (6734,9–1142,9)                 | 1,45 [1,01–4,06]  | 0,0002 |
| ИЛ-6, нг/л                    |                                        |                                        |                   |        |
| <4,86                         | 9 (29,03)                              | 14(18,92)                              | 1                 | 0,0001 |
| 4,86–6,38                     | 12 (38,71)                             | 21 (28,38)                             | 2,71 [1,69–3,92]  |        |
| >6,38                         | 10 (32,26)                             | 39(52,70)                              | 3,68 [2,12–7,01]  |        |
| ИЛ-6 (медиана), нг/л          | 4,19 (3,26–5,39)                       | 6,23 (4,01–9,23)                       | 3,41 [2,28–7,36]  | 0,0002 |
| ФНО- $\alpha$ , нг/л          |                                        |                                        |                   |        |
| <10,37                        | 8(25,80)                               | 16 (21,62)                             | 1                 | 0,0001 |
| 10,37–15,28                   | 11 (35,48)                             | 22 (29,73)                             | 2,91 [1,16–4,29]  |        |
| >15,28                        | 12(38,71)                              | 36 (48,65)                             | 4,28 [1,19–4,71]  |        |
| ФНО- $\alpha$ (медиана), нг/л | 9,31 (7,29–12,36)                      | 12,28 (11,26–15,29)                    | 2,23 [1,82–4,23]  | 0,0001 |

Примечание. Метод логистического регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

Note. Logistic regression analysis method with determination of OR and [95% CI]

При оценке величин рСКФ, ИММЛЖ и Vps, AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  выявлено, что снижение рСКФ достоверно коррелирует с ростом концентрации AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  при их высоких сыровоточных уровнях (в объединенных группах 2 и 3-го тертиля –  $\rho=-0,40$ ;  $p<0,0002$ ,  $\rho=-0,38$   $p<0,0001$  и  $\rho=-0,40$ ;  $p<0,0001$  для AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  соответственно). Также выявлена прямая корреляция сыровоточных концентраций AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  с ростом ИММЛЖ ( $\rho=0,42$ ;  $p<0,0001$  для AGEs,  $\rho=0,38$ ;  $p=0,0001$  для ИЛ-6 и  $\rho=0,44$ ;  $p<0,0001$  для ФНО- $\alpha$ ) и увеличением Vps ( $\rho=0,40$ ;  $p<0,0002$  для AGEs,  $\rho=0,42$ ;  $p=0,0001$  для ИЛ-6 и  $\rho=0,40$ ;  $p<0,0001$  для ФНО- $\alpha$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволило установить значительное увеличение сыровоточного уровня AGEs и факторов воспаления (ИЛ-6

и ФНО- $\alpha$ ), прямо коррелировавшее со снижением функции почек, величиной ИММЛЖ и Vps, а также нарушениями костно-минерального метаболизма, лежащими в основе кальцификации и кардиоваскулярных осложнений на различных стадиях ХБП. При этом установлено, что наиболее высокие концентрации AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  были связаны с наиболее выраженными изменениями ИММЛЖ и Vps.

Важным фактором риска сердечно-сосудистой летальности, особенно у больных с СД, является кальцификация сосудов (КС). КС обусловлена эктопическим отложением кальций-фосфатных комплексов в стенке кровеносных сосудов и является частым проявлением атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и ХБП. КС коррелирует с высвобождением цитокинов, изменением метаболизма липидов, апоптозом и окислительным стрессом [8, 9].

Установлено, что при СД стойкое гипергли-

Таблица 4 / Table 4

**Зависимость параметров костно-минерального обмена, AGEs, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  от величин Vps у пациентов с ХБП****Dependence of parameters of bone and mineral metabolism, AGEs, IL6 and TNF- $\alpha$  on Vps values in patients with CKD**

| Показатели                    | Vps (n=105)                     |                                   |                   |        |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------|
|                               | Vps <110см/с<br>(n=37), абс.(%) | Vps >110см/сек<br>(n=68), абс.(%) | ОШ [95% ДИ]       | p      |
| Са, ммоль/л                   |                                 |                                   |                   |        |
| <2,18                         | 10 (27,03)                      | 20(29,41)                         | 1                 | 0,47   |
| 2,18–2,24                     | 15(40,54)                       | 21 (30,88)                        | 0,61 [0,39–1,36]  |        |
| ≥2,24                         | 12 (32,43)                      | 27 (39,71)                        | 0,93 [0,56–3,69]  |        |
| Фосфор, моль/л                |                                 |                                   |                   |        |
| <0,88                         | 11 (29,72)                      | 14(20,59)                         | 1                 | 0,04   |
| 0,88–1,28                     | 13 (35,14)                      | 22(32,35)                         | 0,72 [0,44–1,41]  |        |
| ≥1,28                         | 13 (35,14)                      | 32(47,06)                         | 0,71 [0,29–2,19]  |        |
| иПТГ, пг/мл                   |                                 |                                   |                   |        |
| <38                           | 15(40,54)                       | 14 (20,59)                        | 1                 | 0,05   |
| 38–106                        | 10 (27,03)                      | 21 (30,88)                        | 1,22 [0,71–4,26]  |        |
| ≥106                          | 12(32,43)                       | 33(48,53)                         | 3,06 [2,29–4,38]  |        |
| AGEs, нг/мл                   |                                 |                                   |                   |        |
| <5250                         | 14(37,84)                       | 15(22,06)                         | 1                 | 0,0001 |
| 5250–10600                    | 13(35,13)                       | 19(27,94)                         | 2,91 [1,29–4,61]  |        |
| >10600                        | 10(27,03)                       | 34(50,00)                         | 5,22 [3,04–11,26] |        |
| AGEs (медиана), нг/мл         | 4732,7 (3852,8–5831,8)          | 8841,3 (6735,9–11654,8)           | 1,52 [2,99–4,06]  | 0,0001 |
| ИЛ-6, нг/л                    |                                 |                                   |                   |        |
| <4,88                         | 9 (24,32)                       | 15 (22,06)                        | 1                 | 0,0001 |
| 4,88–6,31                     | 21(56,76)                       | 21(30,88)                         | 2,98 [1,42–4,22]  |        |
| >6,31                         | 7(18,92)                        | 32 (47,06)                        | 3,22 [2,41–7,09]  |        |
| ИЛ-6 (медиана), нг/л          | 3,87 (3,22–4,51)                | 7,48 (5,11–9,24)                  | 4,31 [3,05–8,24]  | 0,0001 |
| ФНО- $\alpha$ , нг/л          |                                 |                                   |                   |        |
| <11,19                        | 12 (32,43)                      | 14 (20,59)                        | 1                 | 0,0002 |
| 11,19–15,74                   | 17 (45,95)                      | 18 (26,47)                        | 2,69 [1,36–4,39]  |        |
| >15,74                        | 8 (21,62)                       | 36 (52,94)                        | 3,01[1,24–5,06]   |        |
| ФНО- $\alpha$ (медиана), нг/л | 11,29 (7,34–13,06)              | 14,31 12,29–16,44)                | 2,31 [1,72–4,12]  | 0,0002 |

Примечание. Метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

Note. Regression analysis method with determination of OR and [95% CI]

кемическое состояние приводит к накоплению AGEs, которые, взаимодействуя со своим рецептором RAGE, активируют ряд патологических процессов. Показано, что AGEs способствуют ухудшению функции почек и увеличению сердечно-сосудистого риска и смертности при тПН и у пациентов с трансплантированной почкой. При этом уровни AGEs увеличивались как при СД, так и без него [10]. AGEs представляют собой класс соединений, полученных в результате неферментативной реакции глюкозы и ее метаболитов с белком, липидами и нуклеиновыми кислотами. Поскольку гипергликемия является основным источником синтеза AGEs, самые высокие концентрации AGEs наблюдаются при СД. Почки играют ключевую роль в метаболизме и экскреции AGEs. У здоровых лиц AGEs фильтруются клубочками и поглощаются проксимальными канальцами или

связываясь с RAGE, AGEs активируют внутриклеточные медиаторы профиброза, такие как трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). В-третьих, AGEs вызывают задержку усвоения кальция, что увеличивает продолжительность фазы реполяризации сердечного сокращения [13]. При ХБП формирование ГЛЖ увеличивает вероятность развития сердечной недостаточности за счет индукции экспрессии FGF23 [14, 15]. Было показано, что степень диастолической дисфункции миокарда коррелирует с уровнем AGEs у крыс с СД и ожирением, а концентрация кальция снижена в миокарде трансгенных мышей со сверхэкспрессией RAGE [16]. Аналогичные результаты были получены у пациентов с тПН, у которых высокие уровни пентозидина (один из компонентов AGEs) коррелировали с изменениями геометрии сердца. В других исследованиях высокие уровни

непосредственно поступают из крови в перитубулярные капилляры. При ХБП AGEs накапливаются как из-за снижения фильтрации почками, так и в связи с увеличением их продукции из-за несбалансированного окислительного/антиоксидантного метаболизма. Уремическая среда, которая характеризуется повышенным окислительным стрессом и воспалением, поддерживает выработку AGEs [3, 11].

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), лежащая в основе сердечной недостаточности, является одним из основных проявлений сердечно-сосудистых осложнений при ХБП [12]. Предполагается, что AGEs активируют, как минимум, три различных пути, которые могут привести к ГЛЖ. Во-первых, AGEs непосредственно участвуют в перекрестном связывании белков внеклеточного матрикса, что снижает эластичность артерий и, в конечном итоге, может привести к сердечной недостаточности. Во-вторых,

sRAGE предсказывали неблагоприятный прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью [17].

У пациентов с ХБП даже при незначительном снижении функции почек увеличивается жесткость артерий, которая отражает степень кальцификации сосудов и рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Процесс развития кальцификации сосудов и его последствия являются результатом накопления уремических токсинов, способствующих активации оксидативного стресса с поражением сосудистой стенки и развитием эндотелиальной дисфункции. Вместе с другими уремическими токсинами AGEs вносят свой значительный вклад в развитие уремической васкулопатии. Так, AGEs индуцируют артериальную жесткость за счет снижения экспрессии эндотелиальных синтаз оксида азота, что приводит к дисфункции эндотелия и активации провоспалительного ответа, что в дальнейшем ведет к перекрестному связыванию молекул медиального коллагена и остеогенной дифференцировке КГМС, т.е. ключевым механизмам кальцификации меди сосудов [19]. Что касается кальцификации интимы сосудов, связанной с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца, то установлено, что AGEs коррелируют с маркерами кальцификации коронарных артерий как у пациентов с ХБП, так и у пациентов с тПН и высокой частотой атеросклеротического поражения сосудов [20]. В этой связи показано, что окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) может инициировать формирование атеросклеротического поражения или ускорять его развитие. Одним из возможных механизмов, связывающих ХБП и развитие атеросклероза, является модификация ЛПНП под действием AGEs. Воздействие на ЛПНП сывороточных AGEs человека приводит к синтезу соединения AGEs-ЛПНП, которое имитирует классические окисленные ЛПНП [21]. Накопление AGEs в атероме коронарных артерий у пациентов с диабетической тПН также было продемонстрировано с помощью анти-AGEs-специфических антител [22]. Новейшие исследования свидетельствуют о взаимосвязи между AGEs и субклиническим атеросклерозом на ранних стадиях ХБП [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, AGEs, расцениваемые как уремические токсины, участвуют в возникновении и прогрессировании кардиоваскулярных осложнений, связанных с кальцификацией сосудов, прежде всего при СД и ХБП. При этом уремическая среда, наряду со сниженной функцией почек,

играет ключевую роль в образовании и накоплении AGEs. Представляется, что AGEs следует рассматривать как в связи с их патогенетической ролью, так и в качестве биомаркеров заболевания и терапевтических мишеней для предотвращения и замедления прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при ХБП.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Dube P, DeRiso A, Patel M, Battepati D et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Diversity in the Vessel Wall. *Biomedicine* 2021; 9(4):404. doi.org/10.3390/biomedicine9040404
2. Koska J, Gerstein HC, Beisswenger PJ, Reaven PD. Advanced Glycation End Products Predict Loss of Renal Function and High-Risk Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2022; 45(3): 684–691. https://doi.org/10.2337/dc21-2196
3. Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:3818196. doi:10.1155/2020/3818196
4. Lee J, Yun J-S, Ko S-H. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2022;14(15):3086. https://doi.org/10.3390/nu14153086
5. Liu Y, Wang WM, Zhang XL et al. AGE/RAGE promotes the calcification of human aortic smooth muscle cells via the Wnt/ $\beta$ -catenin axis. *Am J Transl Res* 2016;8(11):4644–4656
6. Ndiip A, Wilkinson FL, Jude EB et al. RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy. *Diabetologia* 2014; 57(11):2251–2260. doi: 10.1007/s00125-014-3348-z
7. Hénaut L, Chillon JM, Kamel S, Massy ZA. Updates on the Mechanisms and the Care of Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2018;38(3):233–250. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.02.004
8. Campos-Obando N, Bosman A, Kavousi M et al. Genetic Evidence for a Causal Role of Serum Phosphate in Coronary Artery Calcification: The Rotterdam Study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023024. doi: 10.1161/JAHA.121.023024
9. Wang XR, Yuan L, Shi R et al. Predictors of coronary artery calcification and its association with cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2021;43(1):1172–1179. https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1953529
10. Lee J, Yun J-S, Ko S-H. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2022;14(15):3086. https://doi.org/10.3390/nu14153086
11. Dozio E, Caldiroli L, Molinari P et al. Accelerated AGEing: The Impact of Advanced Glycation End Products on the Prognosis of Chronic Kidney Disease. *Antioxidants* 2023; 12(3):584. https://doi.org/10.3390/antiox12030584
12. Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products. *Biomed Rep* 2021;14(5):1–8. doi:10.3892/br.2021.1422
13. Martin-Carro B, Martín-Virgala J, Fernández-Villabrille S et al. Role of Klotho and AGE/RAGE-Wnt/ $\beta$ -Catenin Signalling Pathway on the Development of Cardiac and Renal Fibrosis in Diabetes. *Int J Mol Sci* 2023;24(6):5241. https://doi.org/10.3390/ijms24065241
14. Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1059179. doi:10.3389/fendo.2023.1059179
15. Дзгоева ФУ, Ремизов ОВ, Голоева ВГ, Икоева ЗР. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек. *Нефрология* 2020;24(5):18–28. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28
16. Dzgoeva FU, Remizov OV, Goloeva VG, Ikoeva ZR. Updated

mechanisms of calcification of cardiovascular system and its correction in chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(5):18–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-286>

16. Arshi B, Chen J, Ikram MA et al. Advanced Glycation End-Products, Cardiac Function and Heart Failure in the General Population: The Rotterdam Study. *Diabetologia* 2022;66:472–481. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05821-3>

17. Sabbatinelli J, Castiglione S, Macri F et al. Circulating Levels of AGEs and Soluble RAGE Isoforms Are Associated with All-Cause Mortality and Development of Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 95. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01535-3>

18. Zanolli L, Empana JP, Perier M-C et al. Increased carotid stiffness and remodelling at early stages of chronic kidney disease. *Journal of Hypertension* 2019;37(6):1176–1182. doi: 10.1097/HJH.0000000000002007

19. Townsend RR. Arterial Stiffness in CKD: A Review. *Am J Kidney Dis* 2019;73(2): 240–247. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.005

20. de Faria Fonseca L, Araújo AB, da Silva Quadros KR et al. AGEs Accumulation Is Related to Muscle Degeneration and Vascular Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. *J Bras Nefrol* 2021;43(2):191–199 <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0119>

21. Nogami M, Hoshi T, Toukairin Y et al. Immunohistochemistry of advanced glycation end product N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine in coronary arteries in relation to cardiac fibrosis and serum N-terminal-pro basic natriuretic peptide in forensic autopsy cases. *BMC Res Notes* 2020;13(1):239. doi:10.1186/s13104-020-05082-6

22. Nakamura Y, Horii Y, Nishino T et al. Immunohistochemical localization of advanced glycosylation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. *Am J Pathol* 1993;143(6):1649–1645

23. Xu K, Zhang L, Yu N et al. Effects of advanced glycation end products (AGEs) on the differentiation potential of primary stem cells: a systematic review. *Stem Cell Res Ther* 2023;14(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03324-5>

#### Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна, д-р мед. наук  
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5. Тел.: 8 918 822 83 45; E-mail: fdzgoeva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7314-9063

Проф. Ремизов Олег Валерьевич, д-р мед. наук  
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. Тел.: (8 867) 530397; E-mail: oleg\_remizov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4175-5365

Аспирант Икоева Зарина Руслановна  
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5. Тел.:+79188304719; E-mail: zariikosha@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4183-2335

Аспирант Голоева Виктория Герсановна  
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутрен-

них болезней №5. Тел.:+79604015003; E-mail: vgoloeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5310-889X

Аспирант Гусалов Азамат Александрович  
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедра внутренних болезней №5. Тел.:+79188321920; E-mail: gusalov97@mail.ru, ORCID: 0009-0002-6296-9688

#### About the authors:

Prof. Fatima U. Dzgoeva MD, PhD, DMedSci.  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, professor. Phone: 8 918 822 83 45; E-mail:fdzgoeva@mail.ru ORCID: 0000-0002-7314-9063

Prof. Oleg V. Remizov, MD, PhD, DMedSci.  
362040, Russia, Republic of North Ossetia -Alania,Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Radiology with radiotherapy and oncology, professor. Phone: (8 867) 530397; E-mail: oleg\_remizov@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4175-5365

Postgraduate student Zarina R. Ikoeva  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone: +79188304719; E-mail: zariikosha@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4183-2335

Postgraduate student Victoria G. Goloeva  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Phone: +79604015003; E-mail: vgoloeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5310-889X

Postgraduate student Azamat A.Gusalov  
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Phone:+79188321920; E-mail: gusalov97@mail.ru, ORCID: 0009-0002-6296-9688

**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 26.04.2023;  
одобрена после рецензирования 05.07.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 26.04.2023;  
approved after reviewing 05.07.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

© И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, Ж.А. Муркамилова, В.В. Фомин, П.А. Астанин, Т.Ф. Юсупова, Ф.А. Юсупов, 2023  
УДК 616.61-036.12 : 612.398.132

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-76-85

EDN: IAHQEO

## РОЛЬ БЕТА-2-МИКРОГЛОБУЛИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*Илхом Торобекович Муркамилов<sup>1</sup>✉, Кубаныч Авеневич Айтбаев<sup>2</sup>,  
Жамила Абдилалимовна Муркамилова<sup>3</sup>, Виктор Викторович Фомин<sup>4</sup>,  
Павел Андреевич Астанин<sup>5</sup>, Турсуной Фуркатовна Юсупова<sup>6</sup>,  
Фуркат Абдулахатович Юсупов<sup>7</sup>*

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

<sup>1,3</sup> ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет имени первого Президента РФ Б.Н. Ельцина, г.Бишкек, Кыргызстан;

<sup>2</sup> отдел патологической физиологии, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, г.Бишкек, Кыргызстан;

<sup>4</sup> кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия;

<sup>5</sup> лаборатория семантического анализа медицинской информации, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>6,7</sup> кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

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

<sup>2</sup> kaitbaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

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

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

<sup>5</sup> med\_cyber@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>;

<sup>6</sup> furcat\_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8502-2203>

<sup>7</sup> furcat\_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить взаимосвязь бета-2-микроглобулина (бета-2-МГ) с клинико-лабораторными проявлениями хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучены результаты комплексного обследования 284 человек (118 мужского и 166 женского пола) в возрасте от 18 до 86 лет с различными типами социально-значимых заболеваний. У всех пациентов проводился тщательный сбор клинико-анамнестических данных, лабораторный мониторинг с определением уровня систолического и диастолического артериального давления (АД), индекса массы тела, традиционных лабораторных показателей, бета-2-МГ, липидного профиля и протеинурии. Функцию почек оценивали по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) с использованием сывороточного креатинина. В основную группу вошли 113 пациентов (55 мужчин и 58 женщин, средний возраст – 50,9±15,8 года) с установленным диагнозом ХБП. Контрольную группу составили 171 человек (63 мужчины и 108 женщин) с различными формами социально-значимых заболеваний, но без признаков ХБП. Статистический анализ проводился с помощью программ «Statistica 10.0» («StatSoft Inc.», США) и «Microsoft Office Excel 2010» («Microsoft Corp.», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Уровень бета-2-МГ в сыворотке крови соответствовал тяжести ХБП и составил 8,6 (7,8;12,2) мг/л при С4 и 18,4 (11,2;23,7) мг/л на С5 стадиях ХБП, а экскреция с мочой – 2,5 (0,3;6,3) мг/л на С4 и 2,614 (1,5;25,8) мг/л на С5 стадиях ХБП. Вне зависимости от дисфункции почек, медиана сывороточного уровня бета-2-МГ была клинически значимо выше у лиц женского пола. При проведении однофакторного корреляционного анализа регистрировалась статистически высокозначимая взаимосвязь между уровнями сывороточных бета-2-МГ и креатинина как в подгруппе пациентов с ХБП ( $r = 0,905$ ;  $p = 0,001$ ), так и в общей выборке ( $r = 0,749$ ;  $p = 0,001$ ). Между сывороточным уровнем бета-2-МГ и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) отмечалась сильная отрицательная взаимосвязь ( $r = -0,717$ ;  $p = 0,001$ ). У лиц без ХБП повышение уровня сывороточного креатинина было тесно связано с ростом мочевого экскреции бета-2-МГ ( $r = 0,252$ ;  $p = 0,005$ ). Одновременно, у этой категории пациентов отмечалась тесная корреляционная взаимосвязь рСКФ с сывороточным уровнем бета-2-МГ ( $r = -0,433$ ;  $p = 0,002$ ) и его мочевого экскрецией ( $r = -0,247$ ;  $p = 0,005$ ). Установлена прямая взаимосвязь между повышением содержания сывороточного бета-2-МГ и ростом уровня диастолического АД ( $r = 0,274$ ;  $p = 0,034$ ) среди пациентов ХБП. В общей выборке зафиксирована прямая взаимосвязь между величиной систолического АД и сывороточным уровнем бета-2-МГ ( $r = 0,223$ ;  $p = 0,01$ ), а также между диастолическим АД ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,01$ ) и мочевого экскрецией бета-2-МГ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В результате проведенного исследования была оценена взаимосвязь бета-2-МГ с клинико-лабораторными проявлениями ХБП. Полученные данные характеризуют высокий прогностический потенциал изменений бета-2-МГ у популяции больных с различными формами социально-значимых заболеваний, а также ХБП, что позволяет выделить среди них группы пациентов высокого и/или очень высокого почечного и сердечно-сосудистого риска для проведения своевременного адресного терапевтического воздействия.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, бета-2-микроглобулин, метаболизм, кровь, моча, почечный риск, прогрессирование, половые различия, артериальное давление, социально-значимые заболевания

**Для цитирования:** Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Астанин П.А., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Роль бета-2-микроглобулина при хронической болезни почек. *Нефрология* 2023;27 (3):76-85. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-76-85. EDN: IAHQEO

## ROLE OF BETA 2 MICROGLOBULIN IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Ilkhom T. Murkamilov<sup>1,2✉</sup>, Kubanych A. Aitbaev<sup>3</sup>, Zhamila A. Murkamilova<sup>2</sup>,  
Viktor V. Fomin<sup>4</sup>, Pavel A. Astanin<sup>5</sup>, Tursunoy F. Yusupova<sup>6</sup>, Furkat A. Yusupov<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Department of Faculty Therapy, Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>1,3</sup> Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>2</sup> Department of Pathological Physiology, Research Institute of Molecular Biology and Medicine, National Center of Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>4</sup> Department of Faculty Therapy No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup> Laboratory of Semantic Analysis of Medical Information, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>6,7</sup> Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

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

<sup>2</sup> kaitbaev@yahoo.com. <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

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

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

<sup>5</sup> med\_cyber@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>;

<sup>6</sup> furcat\_y@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8502-2203>

<sup>7</sup> furcat\_y@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

## ABSTRACT

**THE AIM:** to study the relationship of beta-2-microglobulin (beta-2 MG) with clinical and laboratory manifestations of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** The results of a comprehensive examination of 284 people (118 males and 166 females) aged 18 to 86 years with various types of socially significant diseases were studied. All patients underwent thorough collection of clinical and anamnestic data, laboratory monitoring with the determination of the level of systolic and diastolic blood pressure (BP), body mass index, red blood, beta-2-microglobulin (B2M), lipid profile and proteinuria. Kidney function was assessed according to the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula using serum creatinine. The main group included 113 patients (55 men and 58 women, mean age 50.9±15.8 years), diagnosed with chronic kidney disease (CKD). The control group consisted of 171 people (63 men and 108 women) with various forms of socially significant diseases, but without signs of CKD. Statistical analysis was carried out using the programs Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., USA). **RESULTS.** In the subgroup of patients with CKD, signs of renal failure were observed in 46 people in 40.7 % of cases. As CKD progressed, the signs of impaired metabolism of B2M were more severe: its serum level was 8.646 (7.892; 12.231) mg/l at C4 and 18.444 (11.225; 23.717) mg/l at C5 stages of CKD, and urinary excretion was 2.502 (0.305; 6.313) mg/l at C4 and 2.614 (1.535; 25.812) mg/l at C5 stages of CKD. Regardless of renal dysfunction, the median serum B2M level was clinically significantly higher in females ( $p > 0.05$ ). Single-factor one-way correlation analysis showed statistically highly significant relationship was between serum B2M and creatinine levels both in the subgroup of patients with CKD ( $r = 0.905$ ;  $p = 0.001$ ) and in the total sample ( $r = 0.749$ ;  $p = 0.001$ ). There was a strong negative relationship between serum B2M levels and estimated glomerular filtration rate (GFR) ( $r = -0.717$ ;  $p = 0.001$ ). In individuals without CKD, an increase in serum creatinine was closely associated with an increase in urinary excretion of B2M ( $r = 0.252$ ;  $p = 0.005$ ). Simultaneously, in this category of patients, there was a close correlation between estimated GFR with serum B2M level ( $r = -0.433$ ;  $p = 0.002$ ) and its urinary excretion ( $r = -0.247$ ;  $p = 0.005$ ). A direct relationship between an increase in serum B2M and an increase in diastolic blood pressure ( $r = 0.274$ ;  $p = 0.034$ ) among CKD patients was established. In the total sample, a direct relationship between the value of systolic BP and serum B2M level ( $r = 0.223$ ;  $p = 0.01$ ) was registered, as well as between diastolic BP ( $r = 0.268$ ;  $p = 0.01$ ) and urinary excretion of B2M. **CONCLUSION.** As a result of the study, metabolism of B2M and its relationship with the clinical and laboratory manifestations of CKD were evaluated. The data obtained show high prognostic potential of changes in metabolism of B2M in the population of patients with various forms of socially significant diseases, as well as CKD, which allows to identify among them groups of patients with high and/or very high renal and cardiovascular risk, in order to take timely targeted therapy.

**Keywords:** chronic kidney disease, beta-2-microglobulin(B2M), metabolism, blood, urine, renal risk, progression, gender differences, blood pressure, socially significant diseases

**For citation:** Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Murkamilova Zh.A., Fomin V.V., Astanin P.A., Yusupova T.F., Furkat A. Yusupov F.A. Role of beta 2 microglobulin in chronic kidney disease. *Nephrology* 2023;27(3):76-85. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-76-85. EDN: IAHQEO

## ВВЕДЕНИЕ

Стойкое нарушение функционального состояния почек (протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации, СКФ) продолжительностью три месяца и более рассматривается как хроническая болезнь почек (ХБП) [1]. Как сказано в российских национальных рекомендациях, трехмесячное ограничение, т.е. критерий «хронизации» в качестве временного параметра определе-

ния ХБП был выбран потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации патологического процесса [2]. В настоящее время ХБП считается распространенным заболеванием во всем мире, а оказание лечебно-профилактической помощи требует высоких материальных затрат [3]. По отчетам Н.А. Томили-

ной с соавт. (2017) в России только в 2015 году различные виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) получали более 35 тыс. человек. Как отмечают исследователи [4], ежегодный прирост числа пациентов с диализ-зависимой стадией ХБП в среднем составляет 10,8 %. В Кыргызской Республике (КР) в базе данных «Гемодиализ» на 1 октября 2022 г. состояло 2 202 пациента с диализ-зависимой стадией ХБП, что на 369 человек больше, чем в 2021 г. Согласно данным фонда обязательного медицинского страхования КР, с начала 2022 года по сентябрь диализные центры предоставили 222 800 тыс. сеансов гемодиализа пациентам с ХБП на 5 стадии, что на 34 500 больше, чем в 2021 г. Нужно отметить, что для ранних стадий ХБП характерно малосимптомное течение, а явные клинические проявления и изменения почек, по данным инструментальных методов исследования, как правило, указывают на далеко зашедший процесс [2]. Определение расчетной СКФ (рСКФ) и других маркеров при ХБП проводится не только для уточнения выраженности нефросклероза, но и для оценки возможности развития сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. В последние годы активно обсуждается роль бета-2-микроглобулин (бета-2-МГ).

Цель: изучить взаимосвязь бета-2-МГ с клинико-лабораторными показателями ХБП.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 113 пациентов с установленным диагнозом ХБП (55 мужчин и 58 женщин), средний возраст составил  $50,9 \pm 15,8$  года. 171 человек (63 мужчины и 108 женщин) с различными типами социально-значимых заболеваний, но без признаков ХБП составили контрольную группу. У всех участников ( $n=284$ ) оценивали рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), уровни систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), число эритроцитов, концентрацию гемоглобина (Hb), общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов (ТГ) и креатинина. Стадию ХБП определяли согласно принятым клиническим рекомендациям [2]. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали, используя показатель сывороточного креатинина по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [5]. Экскрецию белка с мочой определяли в утренней порции мочи. Оценка концентрации бета-2-МГ в сыворотке крови осуществлялась методом иммунохемилю-

минесцентного анализа на автоматизированном приборе. Верхняя граница нормы бета-2-МГ в сыворотке крови составила 0,97–2,64 мг/л. Перед проведением анализа (в течение суток до исследования) из рациона исключалась жирная пища, а за 30 мин до исследования исключались также физическое и эмоциональное перенапряжения. Накануне сдачи анализа не рекомендовалось употреблять в пищу овощи и фрукты, которые могут изменить цвет мочи, а также принимать диуретики. Исследовали экскрецию бета-2-МГ в утренней порции мочи, за нормальные ее уровни принимали значения 0,098–0,32 мг/л. Контейнер для сбора утренней порции мочи заполняли на  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$  объема, замораживали мочу и доставляли в лабораторию. Далее при проведении анализа в мочу добавляли натриевую щелочь до pH, равном 7,0, поскольку бета-2-МГ, как белок, разлагается при кислом pH.

Учитывая тот факт, что продукция бета-2-МГ возрастает при многих патологических состояниях, в нашем исследовании пациенты онкологического и инфекционного профиля, а также беременные исключались из исследования. Аналогично не были включены в исследование пациенты с почечным трансплантатом и лица с С5 «Д» стадией ХБП.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v.10,0». Центральные тенденции представлены средней арифметической  $\pm$  стандартное отклонение и доверительного интервала, а в случае отклонения распределения признака от нормального – медианой и межквартильным размахом (25-й квартиль; 75-й квартиль). Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, а при наличии признаков с нормальным распределением — t-критерия Стьюдента. Для измерения взаимосвязи между переменными в зависимости от вида распределения использовался коэффициент корреляции Спирмена или Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди основной группы обследованных (пациенты с ХБП,  $n=113$ ) лица мужского пола составили 48,7 %, женского – 51,3 %. Многочисленной оказалась группа пациентов с ХБП С1 стадии ( $n=44$ , 38,9 %). Доля лиц с незначительным снижением СКФ, т.е. с С2 стадией ХБП, составила 20,3 %. В целом, в момент проведения исследования признаки почечной недостаточности отмечались в 40,7 % случаев. Как представлено на рис. 1, у 16

Таблица 1 / Table 1

**Сравнительная клинико-лабораторная характеристика обследованных подгрупп**  
**Comparative clinical and laboratory characteristics of the examined subgroups**

| Характеристика                            | Основная группа, ХБП (+), n=113 | Контрольная группа, ХБП (-), n=171 |
|-------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Средний возраст, годы                     | 50,9±15,8                       | 47,6±15,3                          |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>      | 24,9±3,9                        | 23,6±4,7                           |
| ЧСС, уд/мин                               | 80±6                            | 78±10                              |
| САД, мм рт. ст.                           | 146±20*                         | 136±19                             |
| ДАД, мм рт. ст.                           | 91±11*                          | 86±8                               |
| Гемоглобин, г/л                           | 122,3±28,6*                     | 137,5±21,9                         |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup>             | 4,21±0,92*                      | 4,76±0,64                          |
| Общий ХС, ммоль/л                         | 4,96±1,18                       | 4,95±1,39                          |
| ХС-ЛВП, ммоль/л                           | 0,96±0,27*                      | 1,13±0,31                          |
| ХС-ЛНП, ммоль/л                           | 3,11±0,63                       | 3,25±1,00                          |
| ТГ, ммоль/л                               | 1,93±0,26*                      | 1,49±0,31                          |
| Креатинин, мкмоль/л                       | 104,4 (74,7;390,8)*             | 65,8 (59,0;75,9)                   |
| Бета-2-МГ (кровь), мг/л                   | 4,3 (2,5;8,0)*                  | 2,0 (1,6;2,6)                      |
| Бета-2-МГ (моча), мг/л                    | 1,052 (0,215;5,211)*            | 0,146 (0,075; 0,252)               |
| Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 60,00±36,70*                    | 98,74±15,6                         |
| Протеинурия, г/л                          | 0,360 (0,150;1,000)             | -                                  |

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; МГ – микроглобулин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; n – число пациентов; \* p<0,05.

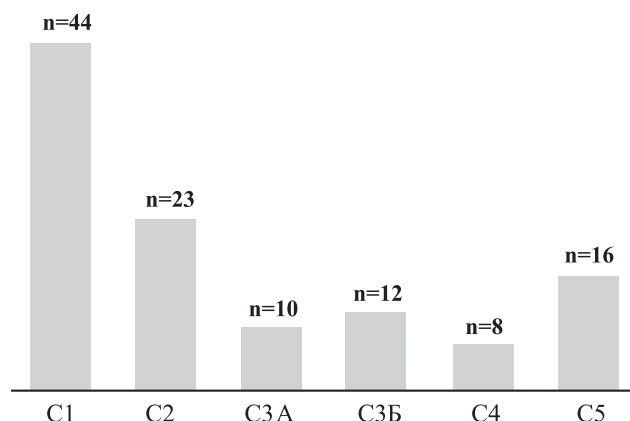


Рисунок 1. Распределение пациентов с ХБП (n=113).  
 Figure 1. Distribution of patients with CKD (n=113).

(14,1 %) пациентов фиксировалась терминальная стадия ХБП.

В контрольной группе (n=171) достоверно преобладали лица женского пола по сравнению с мужчинами (63,1 и 36,9%, p<0,05). Следует отметить, что в контрольную группу в основном вошли лица с артериальной гипертензией (АГ, 47,9%), хроническим коронарным синдромом (ХКС, 10,1%), сахарным диабетом (СД) 2-го типа (8,5%), ожирением (6,5%), подагрой (1,9%), бронхообструктивным синдромом (2,1%), неалкогольным стеатогепатитом (1,5%), остеоартритом (2,5%) и коморбидными заболеваниями (19,0%). Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1. В целом, данные обследования позволили расценить состояние больных как стабильное. Так, существенных различий по возрасту, ИМТ и ЧСС получено не было. Как и следовало ожидать, в подгруппе пациентов с ХБП уровни систолического и диастолического АД были значимо выше, а концентрация Нв и число эритроцитов – достоверно ниже. При рассмотрении параметров липидного обмена выяснилось, что у пациентов с ХБП содержание ТГ существенно выше, а ХС-ЛВП значимо ниже (см. табл. 1). Примечательно, что различий по уровню общего ХС и ХС-ЛНП отмечено не было. Полученные различия в показателях сывороточного креатинина, расчетной СКФ и протеинурии соответствовали критериям деления пациентов на подгруппы. Сравнительный анализ продемонстрировал, что как сывороточные, так и мочевые уровни бета-2-МГ значимо выше в подгруппе пациентов с наличием ХБП.

Детальный внутригрупповой анализ показал (табл. 2), что наивысшие сывороточные и мочевые уровни бета-2-МГ отмечались на С5 стадии ХБП [18,444 (11,225;23,717) мг/л и 2,614 (1,535;25,812)]. Вместе с тем, сравнительно более высокие содержания бета-2-МГ прослеживались на С3а и С4 стадиях ХБП. Выраженное нарушение метаболизма бета-2-МГ было свойственно пациентам с С4 и С5 стадиями ХБП.

Как показано в табл. 3, клинически значимое нарушение метаболизма бета-2-МГ отмечалось у

Таблица 2 / Table 2

**Концентрация бета-2-МГ у пациентов с ХБП (n=113), Me (25 %;75 %)**  
**Beta-2-MG concentration in patients with CKD (n=113), Me (25 %;75 %)**

| Стадии ХБП                          |                   |                  |                  |                   |                     |
|-------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|---------------------|
| C1                                  | C2                | C3a              | C3b              | C4                | C5                  |
| Сывороточные уровни бета-2-МГ, мг/л |                   |                  |                  |                   |                     |
| 2,88 (2,02;6,13)                    | 3,26 (2,57;4,78)  | 5,86 (3,93;6,74) | 4,02 (2,99;5,66) | 8,64 (7,89;12,23) | 18,44 (11,22;23,71) |
| Мочевая экскреция бета-2-МГ, мг/л   |                   |                  |                  |                   |                     |
| 0,57 (0,15;7,56)                    | 0,24 (0,18; 3,13) | 0,32 (0,18;3,48) | 0,32 (0,03;8,66) | 2,50 (0,30;6,31)  | 2,61 (1,53;25,81)   |

Примечание. МГ – микроглобулин; ХБП – хроническая болезнь почек; n – число пациентов.

Таблица 3 / Table 3

**Концентрация бета-2-МГ у пациентов с ХБП с учетом пола (n=113), Me (25 %;75 %)**  
**Beta-2-MG concentration in patients with CKD, taking into account gender (n=113), Me (25 %;75 %)**

| Характеристика                                                                   | Женщины             | Мужчины             |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Сывороточные уровни бета-2-МГ, мг/л                                              | 5,438 (2,609;8,528) | 3,772 (2,507;6,713) |
| Мочевая экскреция бета-2-МГ, мг/л                                                | 1,066 (2,052;8,667) | 0,865 (0,198;4,800) |
| Концентрация бета-2-МГ у пациентов без ХБП с учетом пола (n=171), Me (25 %;75 %) |                     |                     |
| Сывороточные уровни бета-2-МГ, мг/л                                              | 2,090 (1,681;2,733) | 1,797 (1,688;2,398) |
| Мочевая экскреция бета-2-МГ                                                      | 0,143 (0,161;2,530) | 0,170 (0,096;0,252) |

Примечание. МГ – микроглобулин; ХБП – хроническая болезнь почек; n – число пациентов.

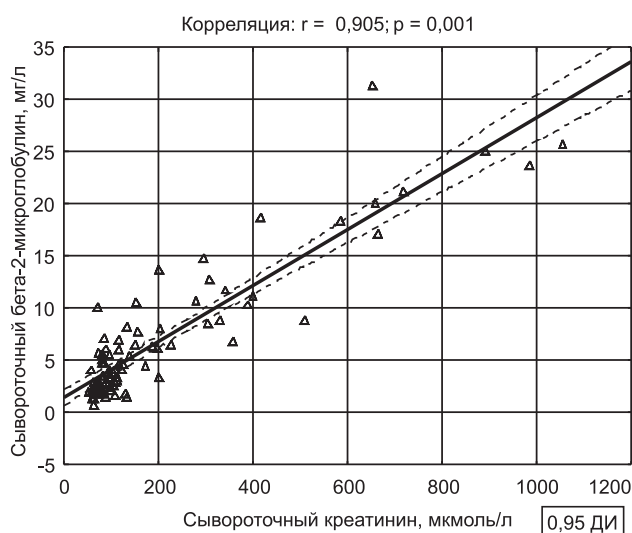


Рисунок 2. Взаимосвязь сывороточного бета-2-МГ с уровнем креатинина

Figure 2. The relationship of serum beta-2-MG with creatinine levels

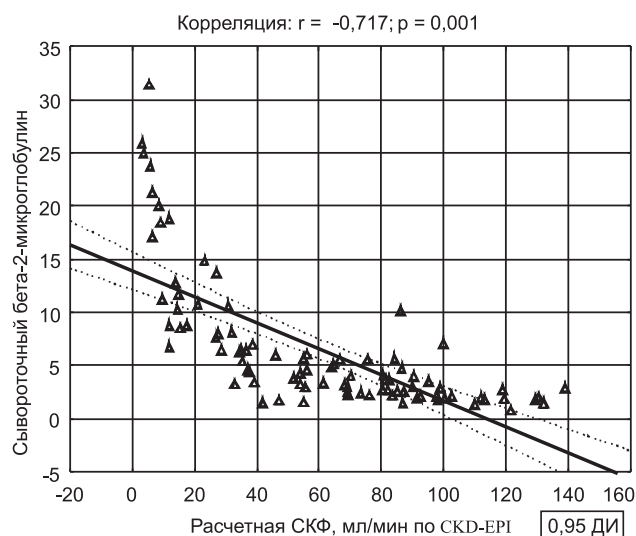


Рисунок 3. Взаимосвязь сывороточного бета-2-МГ с рСКФ

Figure 3. Relationship of serum beta-2-MG with GFR

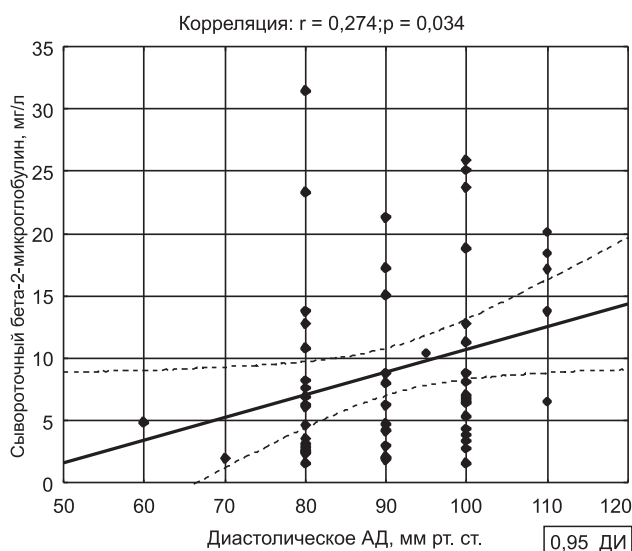


Рисунок 4. Взаимосвязь сывороточного бета-2-МГ с уровнем ДАД

Figure 4. The relationship of serum beta-2-MG with the level of diastolic arterial pressure

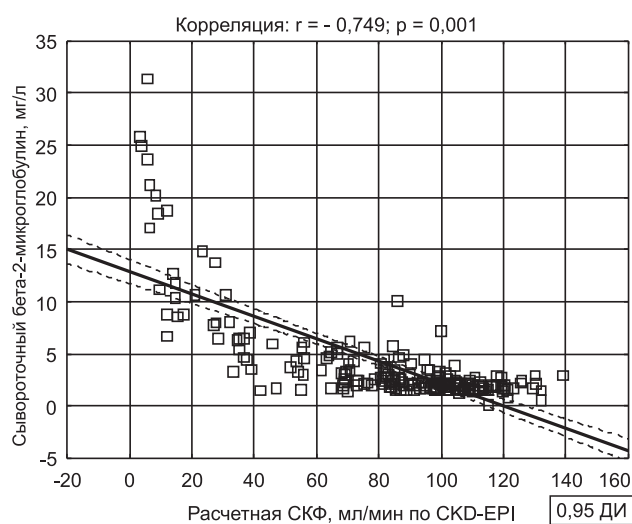


Рисунок 5. Взаимосвязь сывороточного бета-2-МГ с уровнем креатинина в общей группе (n=284)

Figure 5. The relationship of serum beta-2-MG with creatinine levels in the general group (n=284)

лиц с ХБП женского пола. В частности, медиана концентрации сывороточного бета-2-МГ составила 5,438 и 3,772 мг/л (у женщин и мужчин соответственно), а медиана мочевой экскреции бета-2-МГ: у женщин – 1,066 мг/л и 0,865 мг/л – у муж-

чин. Нужно подчеркнуть, что в контрольной группе (без ХБП) сывороточные уровни бета-2-МГ оказались клинически значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами [2,090 (1,681;2,733) мг/л и 1,797 (1,688;2,398) мг/л,  $p > 0,05$ ].

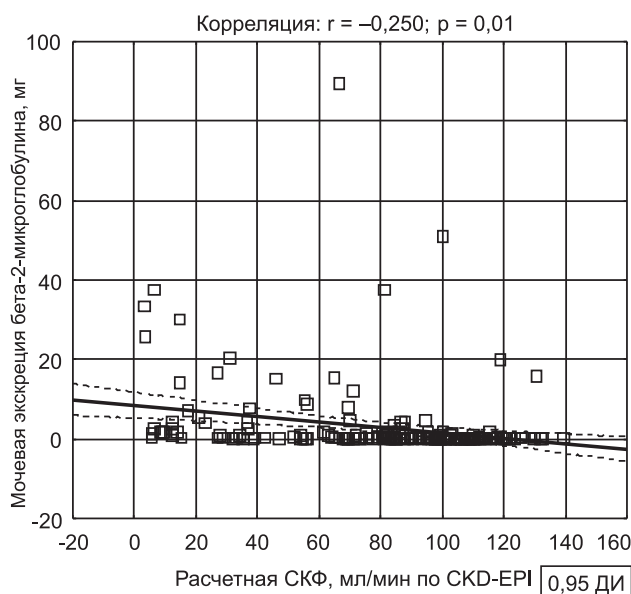


Рисунок 6. Взаимосвязь мочевого уровня бета-2-МГ со СКФ в общей группе (n=284)

Figure 6. Relationship of urinary beta-2-MG level with GFR in the general group (n=284)

Примечательно, что в подгруппе пациентов с ХБП статистически высокосignимая корреляционная взаимосвязь регистрировалась между концентрацией бета-2-МГ и креатинином сыворотки крови ( $r = 0,905$ ;  $p = 0,001$ ) (рис. 2). Тогда как аналогичная связь среди лиц в контрольной группе ( $r = 0,271$ ;  $p = 0,01$ ) была слабой.

Как представлено на рис.3, между концентрацией бета-2-МГ сыворотки крови и расчетной СКФ фиксировалась сильная отрицательная взаимосвязь ( $r = -0,717$ ;  $p = 0,001$ ). Проведенный корреляционный анализ среди лиц без ХБП продемонстрировал, что повышение сывороточного креатинина тесно связано с ростом мочевого экскреции бета-2-МГ ( $r = 0,252$ ;  $p = 0,005$ ). Одновременно у этой категории пациентов отмечалась тесная корреляционная связь расчетной СКФ с сывороточным уровнем бета-2-МГ ( $r = -0,433$ ;  $p = 0,002$ ) и мочевого экскрецией бета-2-МГ ( $r = -0,247$ ;  $p = 0,005$ ).

Необходимо отметить, что корреляционный анализ продемонстрировал (рис. 4) наличие положительной взаимосвязи между повышением сывороточного бета-2-МГ и ростом уровня диастолического АД ( $r = 0,274$ ;  $p = 0,034$ ). Учитывая то, что в контрольной группе в основном были лица с высоким риском развития ХБП, нами проводился расширенный корреляционный анализ в общей выборке (n=284). Так, в общей группе (n=284) концентрация бета-2-МГ и уровень креатинина сыворотки крови находятся в прямой зависимости ( $r = 0,749$ ;  $p = 0,001$ ) (рис. 5.). Дальнейший анализ показал (рис. 6), что имеется тесная взаимосвязь между мочевого экскрецией бета-2-МГ и СКФ

( $r = -0,250$ ;  $p = 0,01$ ). Важно подчеркнуть, что в общей выборке зафиксирована прямая взаимосвязь величины систолического АД с уровнем сывороточного бета-2-МГ ( $r = 0,223$ ;  $p = 0,01$ ), а также диастолического АД ( $r = 0,268$ ;  $p = 0,01$ ) – с мочевого экскрецией бета-2-МГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проблема первичной профилактики ХБП у лиц с высоким риском развития дисфункции почек приобретает большое значение. Как в международных [6], так и российских национальных рекомендациях [2] по социально-значимым заболеваниям указано, что оценка фильтрационной функции почек базируется на измерении уровня различных биологических маркеров, прежде всего, сывороточного креатинина [7]. Общеизвестно, что уровень сывороточного креатинина повышается лишь при утрате 50–55% массы действующих нефронов. Поэтому особое внимание исследователи уделяют такому биологическому маркеру дисфункции почек, как бета-2-МГ.

Белок бета-2-МГ является компонентом молекул основного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса, который присутствует во всех ядродержащих клетках [8]. У взрослых людей скорость продукции бета-2-МГ относительно постоянна, а период полужизни находится в пределах 40–107 мин. В норме продукция бета-2-МГ кодируется геном бета-2-МГ [9]. Присутствие в сыворотке крови бета-2-МГ обусловлено процессами деградации и репарации отдельных клеточных элементов. Благодаря небольшой молекулярной массе 11–17 кДа бета-2-МГ свободно фильтруется (99,8%) через клубочковый аппарат почек и, попадая в каналы, подвергается метаболизму посредством мегалин-кубинин опосредованного эндоцитоза [10]. Бета-2-МГ принимает участие в активации Т- и В-лимфоцитарных иммунных реакций, фиброгенеза, межклеточном взаимодействии с участием молекул главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, МНС) [11]. В контексте патогенеза гломерулонефритов функции бета-2-МГ могут иметь отношение к процессам транспорта, активации и межклеточных взаимодействий тубулярного эпителия и подоцитов [12]. При дисфункции почек содержание сывороточного бета-2-МГ возрастает, что свидетельствует о снижении его фильтрационной фракции. Как показано в табл. 1, среди пациентов с ХБП содержание бета-2-МГ в крови и моче было существенно выше по сравнению с лицами без ХБП.

В ряде работ отмечено, что бета-2-МГ рассма-

тривается в качестве лабораторного показателя, который еще на стадии гиперфильтрации может указывать на неблагоприятное течение ХБП со снижением массы функционирующих нефронов [13]. В физиологических условиях в моче выявляются лишь следовые количества бета-2-МГ. Установлено [14], что при повреждении уроэпителия проксимальных канальцев почек возрастает уровень экскреции бета-2-МГ в моче. Следовательно, определение бета-2-МГ в моче можно использовать в качестве маркера поражения проксимальных канальцев почек. Диагностическая и прогностическая значимость уровня бета-2-МГ подтверждена во многих исследованиях [9, 10]. В работе [15] установлено, что сывороточный уровень бета-2-МГ может быть использован в качестве субклинического маркера ХБП. Связано это с тем, что между содержанием бета-2-МГ и креатинином в сыворотке крови имеется тесная взаимосвязь. Примечательно, что в проведенном нами исследовании также удалось продемонстрировать (см. рис. 2) прямую связь содержания бета-2-МГ с сывороточным креатинином ( $r = 0,905$ ;  $p = 0,001$ ) в подгруппе пациентов с ХБП. Стоит подчеркнуть, что сила корреляционной взаимосвязи бета-2-МГ с креатинином оказалась гораздо ниже среди лиц контрольной группы ( $r = 0,271$ ;  $p = 0,01$ ). Вместе с тем (см. рис. 3), содержание сывороточного бета-2-МГ зависело от величины СКФ ( $r = -0,717$ ;  $p = 0,001$ ). Среди наших пациентов с ХБП и без нее метаболизм бета-2-МГ был тесно связан с экскреторной функцией почек (рис. 5, 6). В частности, при выраженном снижении СКФ (см. табл. 2) отмечалось значимое повышение как сывороточного, так и мочевого уровня бета-2-МГ.

Корреляция между повышением сывороточного уровня бета-2-МГ и прогрессированием ХБП установлена в более ранних научно-исследовательских работах [16, 17]. М.М. Батюшиным и соавт. (2014) изучена ценность определения бета-2-МГ для ранней диагностики хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТН), индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [13]. Показано, что у каждого второго пациента с ХТН, имеющего в анамнезе указания на длительный прием НПВП, выявлено повышение мочевой экскреции бета-2-МГ. Имеются свидетельства, что в окончательной моче может присутствовать от 900 до 2500 различных белков и полипептидов [18].

Исследователями во главе с В.А. Добронравовым (2017) были проанализированы взаимосвязи мочевой экскреции высоко- и низкомолекулярных белков с выраженностью фибропластических из-

менений клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов у 97 пациентов с первичными иммунными гломерулопатиями. Результаты анализа показали, что выраженность тубулоинтерстициального повреждения ассоциирована с экскрецией бета-2-МГ. Как отмечают исследователи, бета-2-МГ может рассматриваться в качестве кандидатного интегрального биомаркера, указывающего на выраженность фибропластических изменений клубочков, тубулоинтерстиция и сосудов [8].

Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования ХБП является АГ. Стойкое повышение АД среди лиц с ХБП в большинстве случаев развивается на стадии почечной недостаточности [7]. Доказано, что коррекция АГ у пациентов с ХБП значительно снижает темпы прогрессирования почечной недостаточности [6]. В рамках нашей работы получена (см. рис. 4) положительная взаимосвязь между повышением сывороточного бета-2-МГ и ростом уровня диастолического АД ( $r = 0,274$ ;  $p = 0,034$ ). Схожие данные отмечены и в публикации зарубежных исследователей [19], где уровень бета-2-МГ значимо коррелировал с величиной АД. Уместно будет отметить, что в проведенном нами исследовании (см. табл. 1) в группе пациентов с ХБП средние уровни АД были достоверно выше, а концентрация Hb и ХС-ЛВП значимо ниже. Можно сказать, что в популяции пациентов с ХБП нарушение метаболизма бета-2-МГ, как результат снижения фильтрационной функции почек, служит составным компонентом кардиоренальных взаимоотношений. Исследователи Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин и А.А. Хрипун (2019) оценивали взаимосвязь между концентрацией бета-2-МГ в моче и вероятностью развития мозгового инсульта (МИ) в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Впервые установлен прогностический предел концентрации бета-2-МГ в моче – 0,2 нг/мл, превышение которого значительно повышает риск возникновения МИ в отдаленном периоде у пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда [20]. В исследовании М.Е. Стаценко и М.В. Деревянченко (2019) показано [21], что у пациентов с АГ и СД 2 повышение уровня бета-2-МГ в моче и величины альбуминурии сопровождалось значимым снижением СКФ. В работе Н.А. Мухина и соавт. (2014) определены ведущие факторы прогрессирования поражения почек у лиц с АГ и гиперурикемией. Выявлена сильная прямая взаимосвязь между уровнем мочевой экскреции бета-2-МГ и степенью урикемии [22]. Нужно отметить, что у пациентов с ХБП повышенные сывороточные уровни бета-2-МГ сигнала-

лизируют о тяжести атеросклеротических изменений сосудистой стенки [23]. В литературе имеются сообщения, что сывороточные уровни бета-2-МГ достоверно выше у пациентов с периферическим атеросклерозом по сравнению с сопоставимой группой контроля [24, 25]. В последующих описательных исследованиях [26] установлена корреляционная связь содержания сывороточного бета-2-МГ со значением лодыжечно-плечевого индекса давления в покое ( $r = -0,352$ ,  $p = 0,018$ ) у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

Результаты ряда исследований [27–30] свидетельствуют о том, что снижение экскреторной функции почек и увеличение экскреции белка с мочой способствуют прогрессированию ХБП и появлению новых случаев сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Не менее важно отметить, что параллельно со снижением СКФ происходит прогрессирование и канальцевой дисфункции у лиц с ХБП [31, 32]. В этом контексте своевременная оценка риска ССО и прогрессирования тубуло-интерстициальных поражений при ХБП с акцентом на метаболизм бета-2-МГ приобретает весьма актуальный характер [33–35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование выявило значимое увеличение концентрации сывороточного бета-2-МГ при снижении рСКФ, более выраженное у лиц женского пола. У пациентов как с ХБП, так и без неё зафиксирована прямая связь между содержанием в сыворотке крови бета-2-МГ и креатинина, а также с уровнем систолического АД и обратная – с рСКФ. В то же время, величина мочевого экскреции бета-2-МГ демонстрировала тесную связь с уровнем диастолического АД. В этой связи своевременная оценка клиренса бета-2 МГ может быть использована при определении тактики вторичной профилактики ССО у популяции людей с ХБП.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7–15. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Cardiorenal continuum, pathogenetical grounds of preventive nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(3):7–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2005-9-3-7-15>
3. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10–82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
4. Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10–82. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
5. Шилов ЕМ, Есаян АМ, Шилова ММ, Котенко ОН. Возможная структура стадий хронической болезни почек в Российской Федерации. *Клиническая нефрология* 2021;4:6–7. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.4.6-7>
6. Shilov EM, Yesayan AM, Shilova MM, Kotenko ON. Possible structure of stages of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Clinical Nephrology* 2021;4:6–7. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.4.6-7> (In Russ.)
7. Томилина НА, Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2017; приложение к Т. 19 (4): 1–95. <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>
8. Tomilina ON, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 2010–2015. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. *Nephrology and dialysis* 2017; app. to T. 19(4):1–95 (In Russ.). <https://doi.org/10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95>
9. Levey AS, Coresh J, Bolton K et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl. 1):1–266
10. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953–2041
11. Мухин НА, Тареева ИЕ, Шилов ЕМ и др. Диагностика и лечение болезней почек. Руководство для врачей. «ГЭОТАР-Медиа», М., 2008:54–57
12. Mukhin NA, Tareeva IE, Shilov EM et al. Diagnosis and treatment of kidney diseases. Guide for doctors. «GEOTAR-Media», M., 2008:54–57. (In Russ.)
13. Богданова ЕО, Галкина ОВ, Зубина ИМ, Добронравов В.А. Протеины мочи и фибропластические изменения компартментов почки при иммунных гломерулопатиях. *Нефрология*. 2017;21(6):54–59. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-54-59>
14. Bogdanova EO, Galkina OV, Zubina IM, Dobronravov VA. Urine proteins and fibrotic lesions of renal compartments in immune glomerulopathies. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(6):54–59 (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-54-59>
15. Güssow D, Rein R, Ginjaar I et al. The human beta 2-microglobulin gene. Primary structure and definition of the transcriptional unit. *The Journal of immunology* 1987;139:9:3132–3138
16. Rosenbaum RW, Mayor GH. Beta-2-microglobulin: Metabolism and clinical usefulness. *The International Journal of Artificial Organs* 1981;4:5:215–216
17. Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chin Med J (Engl)* 2016;129(4):448–455
18. Gluhovschi C, Gluhovschi G, Christos C et al. Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases. *Frontiers in Medicine* 2017;4(73): <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.000>
19. Боханова ЕГ, Дударева ЛА, Янковская ГВ и др. Значение бета 2-микроглобулинурии в диагностике хронического тубуло-интерстициального нефрита, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Журнал фундаментальной медицины и биологии* 2014;1:17–20
20. Bokhanova EG, Dudareva LA, Yankovskaya GV et al. The beta 2-microglobulinuria in the diagnostics chronic tubulo-interstitial nephritis induced by reception of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Journal of Fundamental Medicine and Biology* 2014;1:17–20. (In Russ.)
21. Weise M, Prüfer D, Jaques G et al. Beta 2-microglobulin and other proteins as parameter for tubular function. *Contributions to nephrology* 1981;24:88–98
22. Deegens J, Wetzels J. Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2007;68:4:201–208
23. Karlsson FA, Wibell L, Evrin PE. beta 2-Microglobulin in

clinical medicine. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. *Supplementum* 1980;154:27–37

17. Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. *Эффективная фармакотерапия* 2012;44:6–15

Rameev VV, Kozlovskaya LV. Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment. *Effective pharmacotherapy* 2012;44:6–15. (In Russ.)

18. Weissinger EM, Wittke S, Kaiser T et al. Proteomic patterns established with capillary electrophoresis and mass spectrometry for diagnostic purposes. *KidneyInt* 2004;65(6):2426–2434

19. Matsuo N, Yokoyama K, Maruyama, Y et al. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clinical nephrology* 2010;74:3:209–216

20. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Хрипун АА. Анализ влияния 2-микроглобулинурии на риск развития мозговых инсультов в отдаленном периоде после реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Нефрология* 2019;23:80–81

Levitskaya ES, Batiushin MM, Khripun AA. Analysis of the effect of 2-microglobulinuria on the risk of cerebral stroke in the long-term period after myocardial revascularization in patients with coronary heart disease. *Nephrology* 2019;23:80–81. (In Russ.)

21. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ. Функциональное состояние почек, ригидность магистральных артерий и сосудистый возраст у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Нефрология* 2019;23(3):42–48. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-42-48>

Statsenko ME, Derevyanchenko MV. Renal function, rigidity of magistral arteries and vascular age in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(3):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-42-48>

22. Мухин НА, Козловская ЛВ, Фомин ВВ и др. Биомаркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией с гиперурикемией: персонализированный подход к оценке прогноза. *Клиническая нефрология* 2014;4:16–20

Muhin NA, Kozlovskaya LV, Fomin VV et al. Renal damage in patients with arterial hypertension and hyperuricemia: personalised approach to prognosis. *Clinical Nephrology* 2014;4:16–20. (In Russ.)

23. Филинчук ПЮ, Румянцев АШ, Пчелин ИЮ и др. Кардиометаболические профили у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической болезнью почек 5-й стадии и ожирением. *Трансляционная медицина* 2022;9:S2:143–143

Filinukh PYu, Rumyantsev AS, Pchelin IYu et al. Cardiometabolic profiles in patients with ischemic heart disease, stage 5 chronic kidney disease, and obesity. *Translational Medicine* 2022;9:S2:143–143. (In Russ.)

24. Kals J, Zagura M, Serg M et al.  $\beta$ 2-microglobulin, a novel biomarker of peripheral arterial disease, independently predicts aortic stiffness in these patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2011 Jul;71(4):257–263

25. Wilson AM, Kimura E, Harada RK et al.  $\beta$ 2-Microglobulin as a Biomarker in Peripheral Arterial Disease. Proteomic Profiling and Clinical Studies. *Circulation* 2007;116:1396–1403

26. Масленникова НС, Стукалова ОВ, Булкина ОС и др. Взаимосвязь концентрации В2-микроглобулина с данными динамической контрастной МРТ и стандартных инструментальных исследований у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Кардиологический вестник* 2017;2(12):18–24

Maslennikova NS, Stukalova OV, Bulkina OS et al. Correlation between the concentration of circulating b2-micriglobulin, dynamic contrast mri data and standard instrumental methods in patients with chronic lower limb ischemia. *Russian Cardiology Bulletin* 2017;2(12):18–24. (In Russ.)

27. Бобкова ИН, Гуссаова СС, Ставровская ЕВ. Поражение почек при ожирении: варианты течения, механизмы развития. *Терапия* 2019;5:6:87–93. doi: 10.18565/therapy.2019.6.87-93

Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV. Kidney damage in obesity: variants of the course, mechanisms of development. *Therapy* 2019;5:6:87–93. (In Russ.). doi: 10.18565/therapy.2019.6.87-93

28. Подзолков ВИ, Брагина АЕ. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медици-

ны. *Терапевтический архив* 2018;90:6:121–129. <https://doi.org/10.26442/terarkh2018906121-129>

Podzolkov VI, Bragina AE. Chronic kidney disease as a multidisciplinary problem of contemporary medicine. *Terapevticheskiy arkhiv* 2018;90:6:121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh2018906121-129>

29. Руденко ТЕ, Бобкова ИН, Камышова ЕС, Горелова ИА. Роль механизмов репликативного клеточного старения в структурно-функциональных изменениях сосудистой стенки при хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2017;89:6:102–109. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017896102-109>

Rudenko TE, Bobkova IN, Kamyshova ES, Gorelova IA. Role of the mechanisms of replicative cellular senescence in structural and functional changes of the vascular wall in chronic kidney disease. *Therapeutic archive* 2017;89:6:102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017896102-109>

30. Румянцев АШ, Рафрафи Х, Галкина ОВ. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2018;22(4):90–95. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>

Rumyantsev AS, Rafrafi H, Galkina OV. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>

31. Левицкая ЕС, Батюшин ММ. Канальцевый аппарат почек – научное и прикладное значение. *Архив внутренней медицины* 2022;12(6):405–421. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421>

Levitskaya ES, Batiushin MM. Kidney Tubules – Scientific and Applied Value. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2022;12(6):405–421. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421>

32. Румянцев АШ, Кучер АГ, Хасун МХ. Методы оценки функционального резерва почек. *Нефрология* 2022;26:4:127–131. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-127-131>

Rumyantsev AS, Kucher AG, Khasun MK. Methods for assessing the functional reserve of the kidneys. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):127–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-127-131>

33. Муркамилов ИТ, Айтбаев КА, Муркамилова ЖА и др. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек. *The Scientific Heritage* 2021;59-2:45–55

Murkamilov IT, Aitbaev KA, Murkamilova Zha et al. Beta-2-microglobulin as a biomarker in chronic kidney disease. *The Scientific Heritage* 2021;59-2:45–55. (In Russ.)

34. Лаврищева ЮВ, Конради АО, Яковенко АА, Румянцев АШ. Биомаркеры острого постконтрастного повреждения почек у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства. *Нефрология* 2022;26:2:34–45. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-2-34-45>

Lavrishcheva YV, Konradi AO, Jakovenko AA, Rumyantsev AS. Biomarkers of acute post-contrast kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):34–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-2-34-45>

35. Кузярова АС, Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Голубева ОВ. Миостатин при белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Нефрология* 2019;23(3):36–41. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-36-41>

Kuzyarova AS, Gasanov MZ, Batiushin MM, Golubeva OV. Myostatin in protein-energy wasting in patients on hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(3):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-36-41>

#### Сведения об авторах:

Доц. Муркамилов Илхом Торобекович, д-р мед. наук Кыргызстан, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92. Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева; кафедра факультетской терапии, Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина, медицинский факультет, старший преподаватель кафедры тера-

пии №2. Председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Тел.: (312) 62-09-91; E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID:0000-0001-8513-9279

Проф. Айтбаев Кубаныч Авеннович, д-р мед. наук Кыргызстан, 720040, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3. Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, руководитель отдела патологической физиологии, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Тел.: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

Аспирант Муркамилова Жамила Абдилалимовна Кыргызстан, 720000, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44. Кыргызско-Российский славянский университет имени Б.Н. Ельцина, медицинский факультет, кафедра терапии №2. Тел.: (+996) 552435009, E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru. ORCID:0000-0002-7653-0433

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

Астанин Павел Андреевич Россия, 117321, Москва, ул. Островитянова, д. 1. ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения, лаборатория семантического анализа медицинской информации. Тел. +7-983-158-08-14, E-mail: med\_cyber@mail.ru. ORCID:0000-0002-1854-8686;

Студентка Юсупова Турсуной Фуркатовна Кыргызстан, 714000, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет, медицинский факультет, V курс. Тел.: (+996) 707130938. E-mail: furcat\_y@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8502-2203

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

#### About the authors:

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

Kubanych A. Aitbaev, MD, PhD. Kyrgyzstan, 720040, Bishkek, T. Moldo, Street, 3. Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center for Cardiology and Therapy named

after academician Mirsaid Mirrakhimov, Head of the Department of Pathological Physiology. Member of the Board of the Society of Chronic Kidney Disease Specialists of Kyrgyzstan, Phone: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:0000-0003-4973-039X

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

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

Pavel A. Astanin, ORCID:0000-0002-1854-8686; Employee of the Medical information semantic analysis laboratory, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health, The Russian Federation, Russia, 117321, Moscow, str. Ostrovityanova, 1, Phone: +7-983-158-08-14, med\_cyber@mail.ru ORCID:0000-0002-1854-8686;

Tursunoy F. Yusupova, 5th year student of the Medical Faculty of Osh State University, Kyrgyzstan, 714000, Osh, Lenin str., 331, Phone: (+996) 707130938. E-mail: furcat\_y@mail.ru . ORCID: 0000-0002-8502-2203

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

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

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

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

Статья поступила в редакцию 26.04.2023;  
одобрена после рецензирования 16.07.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 26.04.2023;  
approved after reviewing 16.07.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

## ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

© С.Г. Дзгоев, 2023  
УДК 616.72-002.77. 001.57-06 : 615.355

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-86-91  
EDN: JCKLFT

# МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ИЗМЕНЕНИЕМ КОРТИКО-ПАПИЛЛЯРНОГО СООТНОШЕНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЧЕК

Станислав Георгиевич Дзгоев<sup>1</sup>✉

Институт биомедицинских исследований, Владикавказский Научный центр Российской академии наук, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия–Алания, Россия

<sup>1</sup>stanislavdzgoev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2428-8024>

### РЕФЕРАТ

Ревматоидный артрит является заболеванием, которое сопровождается нарушениями функционирования почек у большинства пациентов, что привлекает внимание исследователей к этой проблеме. Как в суставах, так и в почках, гиалуроновая кислота выполняет важную роль, от степени полимеризации которой зависит работоспособность этих органов. Дегградация гиалуроновой кислоты под действием гиалуронидаз, может быть фактором, участвующим как в развитии воспалительного процесса при ревматоидном артрите, так и при реализации осморегулирующих функций организма. **ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** уточнить, сопровождается ли в эксперименте формирование воспалительных изменений суставов изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности в почках. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** У крыс линии Вистар путем однократного введения полного адьюванта Фрейнда создавали модель ревматоидного артрита. По прошествии 7 нед после инъекции степень патологических изменений суставов оценивали радиографическим методом и определяли гиалуронидазную активность в различных зонах почек при помощи зимографии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что в коре и папиллярной зоне почек гиалуронидазная активность была характерна для белков с молекулярной массой 63 и 73 кДа. Показано, что развитие воспалительного процесса сопровождается изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности в почках. В папиллярной зоне наблюдалось уменьшение гиалуронидазной активности, в среднем, в 1,6 раза, в то время как в коре почек гиалуронидазная активность увеличивалась в 1,5 раза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Такое перераспределение гиалуронидазной активности в корковой и папиллярной зонах почек при ревматоидном артрите может приводить к снижению эффективности механизма осмотического концентрирования мочи и нарушениям функционирования почек.

**Ключевые слова:** почки, ревматоидный артрит, гиалуроновая кислота, гиалуронидаза

**Для цитирования:** Дзгоев С.Г. Моделирование ревматоидного артрита сопровождается изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности почек. *Нефрология* 2023;27(3):86-91. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-86-91. EDN: JCKLFT

# MODELING OF RHEUMATOID ARTHRITIS IS ACCOMPANIED BY A CHANGE IN THE CORTICO-PAPILLARY RATIO OF HYALURONIDASE ACTIVITY OF THE KIDNEYS

Stanislav G. Dzgoev

Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, Russia

e-mail: stanislavdzgoev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2428-8024>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Rheumatoid arthritis is a disease that is accompanied by impaired kidney function in most patients, which attracts the attention of researchers to this problem. Both in the joints and in the kidneys, hyaluronic acid plays an important role, the degree of polymerization of which depends on the functioning of these organs. The degradation of hyaluronic acid by hyaluronidases may be a factor involved in the development of the inflammatory process in rheumatoid arthritis as well as in the realization of osmoregulatory functions of the body. In this regard, the purpose of this work was to find out whether the development of this pathology can affect on the hyaluronidase activity in the kidneys. **THE AIM:** to clarify is in the experiment formation of inflammatory changes in the joints accompanied by a change in the cortico-papillary ratio of hyaluronidase activity in the

kidneys. **MATERIALS AND METHODS.** A model of rheumatoid arthritis was created in Wistar rats by a single administration of a complete Freund adjuvant. After 7 weeks after injection, the degree of pathological changes in the joints was assessed by radiographic method and the hyaluronidase activity in various kidney zones was determined using zymography. **RESULTS.** It was revealed that in the cortex and papillary zone of the kidneys, hyaluronidase activity was characteristic of proteins with a molecular weight of 63 and 73 kDa. It has been shown that the development of the inflammatory process is accompanied by a change in the corticopapillary ratio of hyaluronidase activity in the kidneys. In the papillary zone, a decrease in hyaluronidase activity was observed, on average, by 1.6 times, while in the renal cortex, hyaluronidase activity increased by 1.5 times. **CONCLUSION.** Such a redistribution of hyaluronidase activity in the cortical and papillary zones of the kidneys in rheumatoid arthritis can lead to a decrease in the effectiveness of the mechanism of osmotic concentration of urine and impaired kidney function.

**Keywords:** kidneys, rheumatoid arthritis, hyaluronic acid, hyaluronidase

**For citation:** Dzgoev S.G. Modeling of rheumatoid arthritis is accompanied by a change in the cortico-papillary ratio of hyaluronidase activity of the kidneys. *Nephrology* 2023;27(3):86-91. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-86-91. EDN: JCKLFT

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит является часто встречающимся заболеванием, одной из причин которого является инфицирование организма различными патогенами с последующей активизацией аутоиммунных изменений, в результате чего соединительнотканые компоненты суставов подвергаются дегенеративным изменениям [1].

Одним из главных компонентов соединительной ткани является гиалуроновая кислота, участвующая в целом ряде физиологических процессов, таких как регуляция водно-электролитного баланса организма, осуществляемого почками [2]. Содержание гиалуроновой кислоты неодинаково распределено в почках млекопитающих. Медуллярная зона содержит в десятки раз больше гиалуроновой кислоты по сравнению с корковой зоной почек [3]. Являясь гигантским биополимером, она может создавать сопротивление току воды из просвета собирательных трубок в кровеносные сосуды. Деполимеризация гиалуроновой кислоты, осуществляемая гиалуронидазами, является одним из факторов, регулирующих процесс осмотического концентрирования мочи в почках [4].

Так же, как и содержание гиалуроновой кислоты, гиалуронидазная активность в почках млекопитающих распределена неравномерно. Наиболее высокая активность фермента характерна для папиллярной зоны почек, которая у белых крыс в 3–4 раза больше, по сравнению с корковым веществом, а при введении антидиуретического гормона разница увеличивается до 10 раз [5]. Это позволяет считать, что гиалуронидазы папиллярной зоны почек принимают непосредственное участие в осморегулирующих реакциях организма.

В суставах гиалуроновая кислота, будучи гигантским биополимером, связывающим большое количество молекул воды, выполняет роль смазки суставных поверхностей и является одним из главных компонентов межклеточного матрикса, от которых зависит нормальная работа сустава.

Кроме того, изменение уровня гиалуроновой

кислоты в организме человека продемонстрировано для таких патологий как злокачественные новообразования, сахарный диабет, ревматоидный артрит, воспалительные процессы [6].

Что касается гиалуронидазной активности, то здесь также наблюдается положительная корреляция роста гиалуронидазной активности с развитием патологических процессов [7, 8].

В этой связи актуальность изучения обмена гиалуроновой кислоты в организме человека обусловлена ее активной ролью как в реализации физиологических функций организма человека, так и в патогенезе целого ряда заболеваний, в числе которых находится и такое заболевание как ревматоидный артрит.

В задачу данного исследования входило создание у лабораторных животных адекватной модели ревматоидного артрита с последующей оценкой гиалуронидазной активности в коре и медуллярной зоне почек.

Цель работы: уточнить, сопровождается ли в эксперименте формирование воспалительных изменений суставов изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности в почках.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Вистар массой 250–300 г (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область), которые содержались на стандартной диете в условиях вивария. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям биоэтического комитета Института биомедицинских исследований Владикавказского Научного центра Российской академии наук. Животные были разделены на контрольную и опытную группы. Введение растворов проводили под легким наркозом («Золетил», Франция). Крысам контрольной груп-

пы ( $n=8$ ) однократно вводили в правую заднюю конечность подкожно изотонический раствор хлорида натрия в соотношении 0,1 мл на 200 г массы тела, а животным опытной группы ( $n=8$ ) вместо хлорида натрия полный адъювант Фрейнда Difco Laboratories (Detroit, Michigan, США) в том же соотношении. По прошествии 7 нед осуществляли эвтаназию животных в  $\text{CO}_2$  – затравочной камере, извлекали почки и выделяли почечные сосочки. Навески ткани коры и почечных сосочков крыс гомогенизировали в охлажденном физрастворе в соотношении 1:2 (вес/объем). Гомогенат центрифугировали 10 мин при 10 000 g при 4 °C. Полученный супернатант распределяли по пробиркам и хранили в морозильной камере при температуре –20 °C до момента определения гиалуронидазной активности при помощи зимографии.

**Зимография.** Выявление белков с гиалуронидазной активностью осуществляли методом зимографии с импрегнированной в гель гиалуроновой кислотой [9] с некоторыми модификациями [10].

Образцы смешивали с равным объемом буфера, содержащего 4 % додецилсульфат натрия без редуцирующего агента и оставляли при комнатной температуре на один час. Разделение белков проводили за счет диск-электрофореза в системе Лэммли, но без редуцирующего агента [11]. После электрофореза гель отмывался 2,5 % раствором Тритона X-100 в течение 80 мин при комнатной температуре и инкубировался в 0,1 М натрий-ацетатном буфере (pH 3,5) в течение 18 ч при температуре 37 °C. Затем гель инкубировался в 20 мМ Трис-HCl буфере, содержащем 0,1 мг/мл проназу Е («Sigma», Германия) при pH 8,0 в течение 2 ч при температуре 37 °C. Для визуализации зон с гидролизованной ГК гель окрашивался 0,5 % раствором алцианового синего («Rangec», Испания). После обесцвечивания проводилось

повторное окрашивание геля 0,1 % раствором ку-масси бриллиантовый синий R-250 («Serva», Германия) с последующим обесцвечиванием.

Определение молекулярной массы белков, обладающих гиалуронидазной активностью, делали, сканируя окрашенный гель на денситометре GS-900 с программным обеспечением Image Lab («Bio-Rad», США). В качестве стандартов для определения молекулярной массы белков применялся набор рекомбинантных белков («Bio-Rad», США).

Рентгеновские снимки делали на стационарном ветеринарном аппарате Escoray Ultra 300V (Корея).

Концентрацию белка определяли по методу М. Брэдфорд [12].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в программе «STATISTICA v.10.».

Центральные тенденции представляли как среднее арифметическое  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Статистическую значимость отличий между группами оценивали по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали рентгенологические исследования, введение адъюванта Фрейнда к окончанию 6–7-й недели вызывало у лабораторных животных изменения в суставах, характерные для ревматоидного артрита: неравномерное сужение суставных щелей, кистовидные просветления в головках костей и их субхондральный склероз (рис. 1).

Зимография белков коры и папиллярной зоны почек показала, что максимальная гиалуронидазная активность в этих областях была характерна для белка с молекулярной массой 73 кДа. Также гиалуронидазная активность в виде минорной полосы наблюдалась у белка с молекулярной массой 63 кДа (рис. 2).

В контрольной группе животных суммарная гиалуронидазная активность этих белков в почечном сосочке была в 2,5–3 раза больше, по сравнению с корой почек. В опытной группе гиалуронидазная активность значительно отличалась в коре и сосочке почек по сравнению с контролем. Причем эти отличия были разнонаправленные. Если в почечном сосочке наблюдалось снижение гиалуронидазной активности, то в коре наблюдалась прямо противоположная картина, где гиалуронидазная активность увеличилась по сравнению с

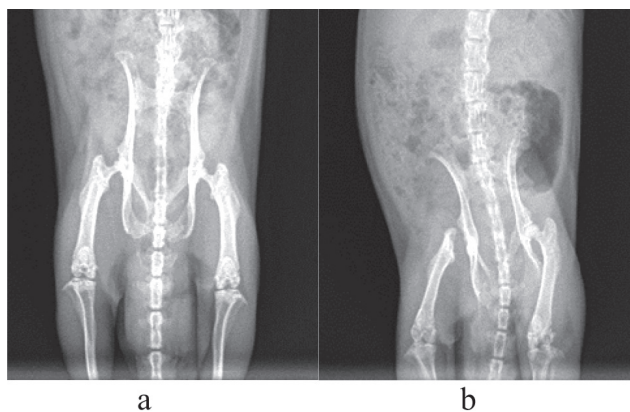


Рисунок 1. Результаты радиографических исследований лабораторных животных. а – контрольная группа, б – опытная группа. Figure 1. Results of radiographic studies of laboratory animals. a-control group, b– experimental group.

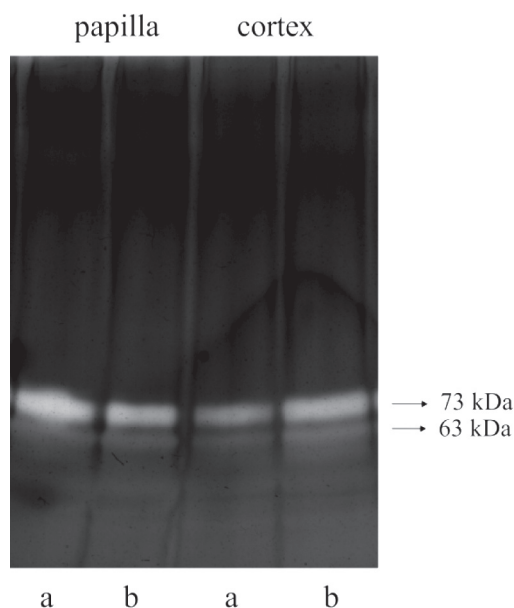


Рисунок 2. Зимограмма белков почечного сосочка и коры почек крыс линии Вистар. Стрелками справа обозначены молекулярные массы белков, проявляющих гиалуронидазную активность. а – контрольная группа, б – опытная группа.

Figure 2. Zymogram of the renal papilla and cortex proteins of Wistar rats. The arrows on the right indicate the molecular weights of proteins exhibiting hyaluronidase activity; а – control group, b – experimental group.

контролем (таблица). В опытной группе значения гиалуронидазной активности папиллярной зоны и коры почек незначительно отличались друг от друга.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Использование адьюванта Фрейнда является рабочей моделью для проведения доклинических испытаний веществ, способных применяться при лечении ревматоидного артрита [13]. Показано, что при ревматоидном артрите высокомолекулярная гиалуроновая кислота разрушается, что уменьшает вязкость синовиальной жидкости и ведет к ослаблению функции амортизатора и смазки. На фоне уменьшения в синовиальной жидкости и в самом суставе концентрация гиалуроновой кислоты в крови таких больных увеличивается, как предполагают, в результате вымывания ее из суставов [14].

Основную роль в деградации гиалуроновой

кислоты межклеточного матрикса у млекопитающих играют гиалуронидазы 1-го и 2-го типа. Гиалуронидаза 1-го типа считается лизосомальным ферментом, в то время как гиалуронидаза 2-го типа фиксирована на поверхности клеток [15]. Как показывают результаты нашего исследования, максимальная гиалуронидазная активность как в коре, так и в почечном сосочке, была характерна для белка с молекулярной массой 73 кДа, который, очевидно, является главной изоформой гиалуронидазы 1-го типа почечного интерстиция, активность которого в папиллярной зоне почек намного больше по сравнению с другими тканями. Однако в сыворотке крови гиалуронидазная активность данного белка в разы больше по сравнению с почечной папиллой [16, 17].

В контрольной группе, состоящей из здоровых животных, значение суммарной гиалуронидазной активности белков с молекулярной массой 63 и 73 кДа в почечной папилле превышало в несколько раз этот показатель относительно коркового вещества почек. Наши данные хорошо согласуются с имеющимися литературными данными о значительном преобладании гиалуронидазной активности в почечной папилле по сравнению с кортексом. Количество гиалуронової кислоты, также как и гиалуронидазная активность, в почечной папилле зависят от уровня гидратированности организма и находятся под регулирующим влиянием вазопрессина. При дегидратации или введении гормона содержание гиалуронової кислоты уменьшается, а гиалуронидазная активность увеличивается, что указывает на роль гиалуронової кислоты в качестве фактора, способного изменять интерстициальное гидростатическое давление в зависимости от водного баланса организма [18].

В данном исследовании мы обнаружили, что появление патологических изменений, характерных для ревматоидного артрита, сопровождается перераспределением активности фермента, меняющее кортико-папиллярное соотношение гиалуронидазной активности в почках. Данный факт показывает, что развитие ревматоидного артрита может сопровождаться изменением в рабо-

Таблица / Table

### Гиалуронидазная активность папиллярной и корковой зоны почек крыс линии Вистар Hyaluronidase activity of renal papillary and cortical zones of Wistar rats

| Зоны почек                                  | Папилла     |              | Кортекс     |              |
|---------------------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| Группы                                      | контроль    | опыт         | контроль    | опыт         |
| Гиалуронидазная активность, усл. оптич. ед. | 2308.4±63.2 | 1420.3±49.7* | 821.4±33.5▼ | 1248.8±42.7* |

Примечание. Представленные в таблице данные являются средними значениями 8 отдельных экспериментов ( $M \pm m$ ). Достоверность отличий по сравнению с контрольной группой обозначена \* при  $p = 0,042$  и ▼ при  $p = 0,035$  в самой контрольной группе.

Note: Data presented in the table are the average values of 8 individual experiments ( $M \pm m$ ). Significant differences from values for the control group are indicated by \*  $p = 0.042$  and ▼  $p = 0.035$  in the control group itself.

те почек по поддержанию водно-электролитного баланса организма млекопитающих. Целый ряд патологических процессов, среди которых находится и ревматоидный артрит, сопровождаются увеличением в крови гиалуроновой кислоты. Известно, что снижение скорости клубочковой фильтрации, как и другие нарушения функционирования почек, встречаются при ревматоидном артрите у большинства пациентов, что привлекает внимание исследователей к этой проблеме [19]. Полученные нами результаты позволяют предположить, что при развитии воспалительного процесса увеличение концентрации гиалуроновой кислоты в кровеносном русле может быть тем фактором, который запускает процесс патологических изменений в почках, начиная с процесса гломерулярной фильтрации, поскольку, будучи гигантским полимером, как сама гиалуроновая кислота, так и ее обломки могут «засорять» гломерулярный аппарат. Формирующиеся фрагменты гиалуроновой кислоты, в свою очередь, могут индуцировать экспрессию адгезивных молекул и провоспалительных цитокинов, приводящих к патологическим изменениям в почках [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, одной из возможных причин увеличения гиалуронидазной активности в почечной коре животных с ревматоидным артритом, продемонстрированного в данном исследовании, может быть ответная реакция организма по защите гломерулярного аппарата, обеспечивающего начальный этап мочеобразования в почках – ультрафильтрацию. В свою очередь, при развитии ревматоидного артрита уменьшение активности гиалуронидаз в папиллярной зоне почек может приводить к росту сопротивления межклеточного матрикса осмотическому току воды из собирающих трубок нефронов в кровеносные сосуды и снижению эффективности работы механизма осмотического концентрирования мочи.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Folomeeva OM, Erdes S. Rheumatic diseases and disability of Russian Federation adult population. *Rheumatology Science and Practice* 2007;45(4):4–9. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2007-4-9>
2. Tsepilov RN, Beloded AV. Hyaluronic Acid-an "Old" Molecule with "New" Functions: Biosynthesis and Depolymerization of Hyaluronic Acid in Bacteria and Vertebrate Tissues Including during Carcinogenesis. *Biochemistry (Mosc)* 2015;80(9):1093–1108. doi:10.1134/S0006297915090011
3. Hansell P, Goransson V, Odland C, Gerdin B, Hallgren R. Hyaluronan content in the kidney in different states of body hydration. *Kidney Int* 2000;58:2061–2068. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00378.x
4. Knepper MA, Saidel GM, Hascall VC, Dwyer T. Concentration of solutes in the renal inner medulla: interstitial hyaluronan as a mechanoosmotic transducer. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F433–F446. doi: 10.1152/ajprenal.00067.2002
5. Иванова ЛН, Горюнова ТЕ, Климова ВП. Активность тканевой гиалуронидазы в почке белых крыс в условиях дегидратации и действия экзогенного антидиуретического гормона. *ДАН СССР* 1975;224(5):1209–1211  
[Ivanova LN, Goriunova TE, Klimova VP. Activity of tissue hyaluronidase in albino rat kidney during dehydration and action of exogenous antidiuretic hormone. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1975;224(5):1209–1211. (In Russ)]
6. Hascall VC, Majors AK, de la Motte CA, Evanko SP, Wang A, Drazba JA, Strong SA, Wight TN. Intracellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochim Biophys Acta* 2004;1673:3–12. doi: 10.1016/j.bbagen.2004.02.013
7. Ikegami-Kawai M, Okuda R, Nemoto T, Inada N, Takahashi T. Enhanced activity of serum and urinary hyaluronidases in streptozotocin-induced diabetic Wistar and GK rats. *Glycobiology* 2004;14(1): 65–72. doi: 10.1093/glycob/cwh011
8. Дзгоев СГ, Тотров ИН. Гиалуронидазная активность сыворотки крови больных ревматоидным артритом. *Тенденции развития науки и образования* 2019;56(12):53–55  
Dzgoev SG, Totrov IN. Hyaluronidase activity of blood serum of patients with rheumatoid arthritis. *Trends in the development of science and education* 2019;56(12):53–55. doi: 10.18411/lj-11-2019-269
9. Miura RO, Yamagata S, Miura Y, Harada T, and Yamagata T. Analysis of glycosaminoglycan-degrading enzymes by substrate gel electrophoresis (zymography). *Anal Biochem* 1995;225:333–340. doi: 10.1006/abio.1995.1163
10. Дзгоев СГ. Активность гиалуронидазы 1-го типа в клетках собирающих трубок и интерстиция папиллярной зоны почек крыс. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 2019;105(3):295–302.  
Dzgoev SG. Hyaluronidase activity of the 1-st type in the cells of the collecting ducts and interstitium of the papillary zone of rat kidney. *Russ J Physiol* 2019;105(3):295–302. (In Russ)
11. Laemmli UK. Cleavage of Structural Proteins During the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature* 1970;227:680–685. doi: 10.1038/227680a0
12. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248–254. doi: 10.1006/abio.1976.9999
13. Cui X, Wang R, Bian P, Wu Q, Seshadri VDD, Liu L. Evaluation of antiarthritic activity of nimbolide against Freund's adjuvant induced arthritis in rats. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47(1): 3391–3398. doi: 10.1080/21691401.2019.1649269
14. Laurent TC, Laurent UBG, Fraser JRE. Serum hyaluronan as a disease marker. *Ann Med* 1996;28(3):241–253. doi: 10.3109/07853899609033126
15. Ericsson M, Stern R. Chain Gangs: New aspects of hyaluronan metabolism. *Biochem Res Int* 2012;893947. doi: 10.1155/2012/893947
16. Дзгоев СГ. Активность гиалуронидазы 1-го типа в клетках собирающих трубок и интерстиция папиллярной зоны почек крыс. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 2019;105(3): 295–302  
Dzgoev SG. Hyaluronidase activity of the 1-st type in the cells of the collecting ducts and interstitium of the papillary zone of rat kidney. *Russ J Physiol* 2019;105(3): 295–302. (In Russ)
17. Дзгоев СГ. Сравнительная характеристика изоформ гиалуронидазы 1-го типа в соматических тканях и сыворотке белых крыс. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 2016;102(8): 963–967  
Dzgoev SG. Comparative characterization of hyaluronidase isoforms of the 1-st type in somatic tissues and serum of white rats. *Russ J Physiol* 2016;102(8):963–967. (In Russ)
18. Stridh S, Palm F, Hansell P. Renal interstitial hyaluronan:

Functional aspects during normal and pathological conditions (Review). *Amer J Physiol* 2012;302(11): R1235–R1249. doi: 10.1152/ajpregu.00332.2011

19. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2):206–213. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010

20. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a Crucial Regulator of Inflammation. *Front Immunol* 2014;5:101. doi: 10.3389/fimmu.2014.00101

#### Сведения об авторе:

Доц. Дзгоев Станислав Георгиевич, канд. биол. наук  
362025, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, дом 47. Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», старший научный сотрудник. Тел.: (867)2 539701; e-mail: stanislavdzgoev@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2428-8024>

#### About the author:

Associate Professor Stanislav G. Dzgoev, PhD  
362025. Russia, Republic of North Ossetia–Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 47. Institute of Biomedical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution of the Federal Scientific Center "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", senior researcher. Tel.: (867)2 539701; e-mail: stanislavdzgoev@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2428-8024>

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declare that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 07.10.2022;  
одобрена после рецензирования 04.02.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 07.10.2022;  
approved after reviewing 04.02.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

## ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

## PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© О.Д. Ягмуров, В.Д. Исаков, О.О. Яковенко, Д.Г. Гончар, А.Д. Самсонова, 2023  
УДК 616.61-001 :340.6

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-92-96

EDN: KSFNNM

### ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОЧЕК У ЖИВЫХ ЛИЦ И ИХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА

*Оразмурад Джумаевич Ягмуров<sup>1</sup>✉, Владимир Дмитриевич Исаков<sup>2</sup>,  
Ольга Олеговна Яковенко<sup>3</sup>, Дмитрий Геннадиевич Гончар<sup>4</sup>,  
Александра Дмитриевна Самсонова<sup>5</sup>*

<sup>1,2,3,4</sup> Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2,4,5</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 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>

<sup>3</sup> impisch@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1971-9926>

<sup>4</sup> gonchardg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9982-7574>

<sup>5</sup> gunslinger-girl@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8475-5544>

#### РЕФЕРАТ

Изучалась структура патология почек травматической природы, выявляемая у пострадавших живых лиц, направляемых следствием и судом на судебно-медицинскую экспертизу. Исследуемым материалом послужили данные о 49 случаях травматических повреждений почек среди 4200 судебно-медицинских экспертиз, выполненных в 2021 г. в отделе экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц Санкт-Петербургского «Бюро судебно-медицинской экспертизы». Установлено, что травма почек является редко встречающейся (1,2 %) патологией при судебно-медицинской экспертизе живых лиц. Такие повреждения, как правило формируются при массивной сочетанной травме тела (автомобильной, падении с высоты). В случаях локальных травм живота, поясницы или таза (даже с переломами тазовых костей) повреждения почек образуются крайне редко. Выставленный в клинике диагноз «ушиб почек» не во всех случаях судебно-медицинских исследований объективно подтверждается. Это связано с отсутствием полноценного описания в медицинских документах объективных диагностических признаков повреждений почек.

Ключевые слова: травма, повреждения почек, гендерные различия, сроки лечения, судебно-медицинская экспертиза

Для цитирования: Ягмуров О.Д., Исаков В.Д., Яковенко О.О., Гончар Д.Г., Самсонова А.Д. Выявляемость повреждений почек у живых лиц и их судебно-медицинская оценка. *Нефрология* 2023;27(3):92-96. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-92-96. EDN: KSFNNM

### DETECTION OF KIDNEY DAMAGE IN LIVING PERSONS AND THEIR FORENSIC ASSESSMENT

*Orazmurad D. Yagmurov<sup>1</sup>✉, Vladimir D. Isakov<sup>2</sup>, Olga O. Yakovenko<sup>3</sup>,  
Dmitry G. Gonchar<sup>4</sup>, Alexandra D. Samsonova<sup>5</sup>*

<sup>1,2,3,4</sup> Bureau of Forensic Medical Examination, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2,4,5</sup> Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov 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>

<sup>3</sup> impisch8@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1971-9926>

<sup>4</sup> gonchardg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9982-7574>

<sup>5</sup> gunslinger-girl@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8475-5544>

#### ABSTRACT

The structure of the pathology of the kidneys of a traumatic nature was studied, revealed in the injured living persons sent by the investigation and the court for forensic medical examination. The studied material was data on 49 cases of traumatic

kidney injuries among 4,200 forensic medical examinations performed in 2021 in the department of examination of victims, accused and other persons of the St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination. It was found that kidney injury is a rare (1.2 %) pathology in the forensic medical examination of living persons. Such injuries, as a rule, are formed with a massive combined injury to the body (car, falling from a height). In cases of local injuries of the abdomen, lower back or pelvis (even with fractures of the pelvic bones), kidney damage is extremely rare. The diagnosis of "kidney injury" made in the clinic is not objectively confirmed in all cases of forensic medical examinations. This is due to the lack of a full description in medical documents of objective diagnostic signs of renal pathology.

**Keywords:** trauma, kidney damage, gender differences, treatment time, forensic medical examination

**For citation:** Yagmurov O.D., Isakov V.D., Yakovenko O.O., Gonchar D.G., Samsonova A.D. Detection of kidney damage in living persons and their forensic assessment. *Nephrology* 2023;27(3):92-96. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-92-96. EDN: KSFNNM

Задачами, ставящимися следствием на разрешение судебно-медицинской экспертизы живых лиц, являются диагностика фактического наличия повреждений, медицинской сущности травмы, времени и механизмов образования повреждений, а также определение степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека [1]. Почти все такие экспертизы выполняются с детальным изучением медицинских документов, выполненных в медицинских организациях, где пострадавшие получали медицинскую помощь после травмы.

Часто судебно-медицинские экспертизы в отношении живых лиц проводятся после длительного пребывания пострадавшего в лечебном учреждении, в том числе, после выполнения хирургических манипуляций на травмированной зоне тела. Во многих случаях такая документация является единственным объектом исследования судебно-медицинских экспертов, что обуславливается, например, отказом потерпевшего от явки на экспертизу, значительным периодом времени между происшествием и назначением экспертизы (многие месяцы, годы) и рядом иных причин. Медицинские документы содержат невосполнимую в последующем медицинскую информацию, которая ложится в основу заключения эксперта в доказательство причинения пострадавшему конкретной травмы и имеет важную роль в определении меры наказания лица, совершившего противоправные действия.

Материалом исследований послужили архивные документы судебно-медицинских исследований, выполненных в 2021 г. в отделе экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц Санкт-Петербургского «Бюро судебно-медицинской экспертизы». Целью изучения материалов являлась патология почек травматической природы. Исследовались частота, структура, особенности морфологии выявляемых повреждений почек и их последствий, а также степень тяжести вреда, причиненного здоровью человека.

В результате проведенных исследований 4200

судебно-медицинских экспертиз с различными видами травм, которые в 2021 г. были назначены органами следствия в отдел экспертизы живых лиц, травма почек была выявлена в 49 случаях, что соответствует 1,2 % от всех видов выпущенных в отделе экспертиз. Чаще выявлялись повреждения левой почки, чем правой, в соотношении 2:1 соответственно.

Повреждения почек обычно формировались у пострадавших в результате массивной тупой травмы (чаще политравмы): автомобильная – 26 (наезд на пешехода – 14, в салоне автомобиля – 12); мотоциклетная – 4; железнодорожная – 1; падение с высоты – 10. Единичные случаи фиксировались при локальных ударах в область почек тупым предметом (ногами) – 4 или острым предметом (ножом) – 4.

Анализируемые экспертизы были назначены правоохранительными органами спустя несколько (2–15) мес после происшествий и окончания лечения. Поэтому все они были выполнены только на основании исследования представляемых медицинских документов (в том числе, медицинских карт стационарных и амбулаторных учреждений, цифровых носителей результатов лучевых исследований). В анализируемой выборке было 34 лица мужского пола и 15 – женского.

Возраст пациентов составлял от 4 до 66 лет (средний возраст – 30,4 года). Наибольшую долю составляли пострадавшие в возрасте до 20 лет (34,6 % от всех случаев), рис. 1. Меньшее количество подэкспертных лиц было в группе 50–59 лет (4,0 %). При рассмотрении возрастной структуры пострадавших в группе до 20 лет оказалось, что её большую часть составили подростки школьного возраста (81,3 %), рис. 2.

Наличие алкоголя в крови пациентов при обращении их за медицинской помощью было зафиксировано в 5 случаях (10,2 %), это были пострадавшие в результате: колото-резаных ранений (живота – 1 и поясничной области – 2); дорожно-транспортных происшествий (водитель автомо-

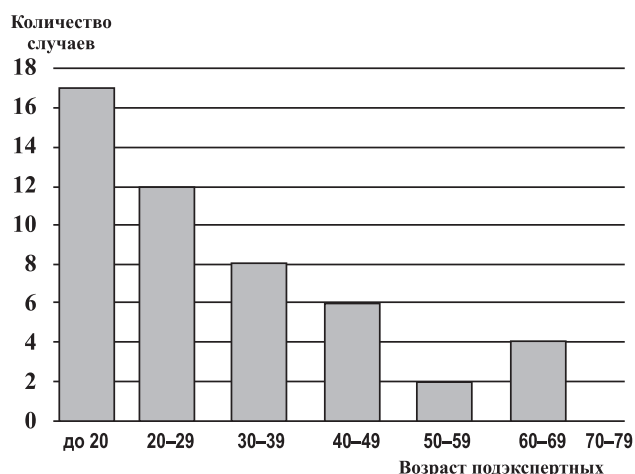


Рисунок 1. Возрастная структура количества подэкспертных с травмой почек в 2021 г.

Figure 1. Age structure of the number of subexperts with kidney injury in 2021.

бия – 1, пассажир – 1). Все эти пострадавшие были мужчинами.

Выявлены гендерные различия и в видах травматизма у мужчин и женщин в соотношении (соответственно): при травме в результате падения – 5:3; при дорожно-транспортных происшествиях – 2:1; от ударов тупым предметом – 5:0; от ударов колюще-режущим предметом – 3:0.

Местами приложения травмирующей силы при травмах почек (49) были область живота – 24 (48,9%), а также поясницы и таза – 25 (51,1%). Общая же частота травмирования этих областей (без возникновения повреждений почек) среди экспертиз, выполненных в 2021 г., составила

Таблица 1 / Table 1

**Структура выявляемой травмы почек  
(по данным диагнозов, приведенных в  
медицинских документах)**

**The structure of the detected kidney injury  
(according to the diagnoses given in the medical  
documents)**

| Диагноз клинический                                                                                                             | Количество |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Колото-резаное ранение почки                                                                                                    | 3          |
| Ушиб почек (всего):                                                                                                             | 20         |
| – с повреждением надпочечника                                                                                                   | – 1        |
| – с разрывом мочеточника                                                                                                        | – 1        |
| – с разрывом мочевого пузыря                                                                                                    | – 2        |
| – с гематомой мошонки                                                                                                           | – 1        |
| Ушиб почек в клинике не был диагностирован, но выявлен при судебно-медицинской экспертизе                                       | 2          |
| Ушиб почек, выставленный в клинике, не подтвержден объективными признаками (не был обоснован приведенными клиническими данными) | 7          |
| Субкапсулярная гематома                                                                                                         | 6          |
| Разрывы почек                                                                                                                   | 10         |
| Отрыв почки                                                                                                                     | 1          |
| Всего                                                                                                                           | 49         |

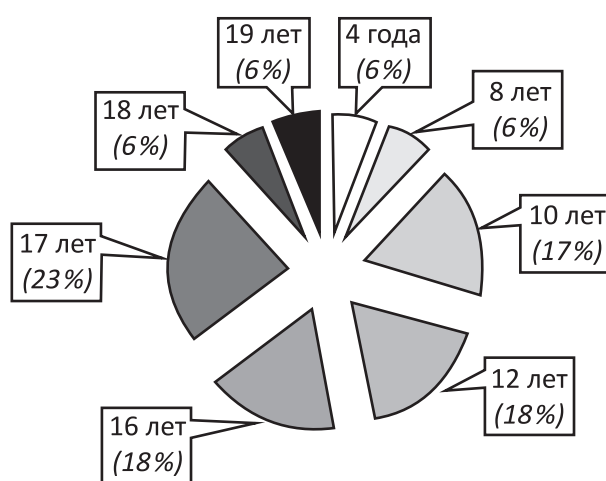


Рисунок 2. Распределение по возрасту количества подэкспертных лиц с травмой почек в группе до 20 лет.

Figure 2. Age distribution of the number of subexperts with kidney injury in the group up to 20 years.

386 случаев (9,2%). Взаимное соотношение числа травмирования 2 указанных зон было примерно таким же: область живота повреждалась в 184 случаях (4,4%), а поясницы и таза – в 202 (4,8%). Следовательно, случаи травмы почек (49) формировались далеко не при всех получаемых пострадавшими травмах живота, поясницы и таза (даже при очень тяжелых, например, множественных переломах костей позвоночника или таза), составив лишь 12,7% от них.

По данным клинических диагнозов, приведенных в медицинских документах подэкспертных, наиболее частым видом фиксируемых врачами повреждений почек являлся их «ушиб» – в 20 случаях (40,8%). Часто данная патология сочеталась с другими повреждениями (ушибами и разрывами) – мочеточника, мочевого пузыря и мошонки (табл. 1).

Вторым по частоте видом повреждений оказались разрывы почек разной (1–5) степени (в одном случае – отрыв) – у 10 пострадавших (20,4%), см. табл. 1. Эти разрывы локализовались в области верхнего или нижнего полюсов почек, средней трети (в области ворот), «заднем отделе». Случаев возникновения двусторонних разрывов (на обеих почках) не установлено.

Выставляемый клинический диагноз повреждений почек базировался как на клинических симптомах (боли при поколачивании), так и на данных лабораторных и специальных исследований: гематурия (эритроцитурия) – 36; протеинурия – 8; рентгенологические исследования (рентгенография – 9; компьютерная томография – 14); ультразвуковые исследования – 17; лапаротомия – 1.

Часть приведенных в медицинских документах диагнозов «ушиб почки» (7 случаев, 14,3%)

Таблица 2 / Table 2

**Структура выявляемой травмы почек у мужчин и женщин (по данным диагнозов, приведенных в медицинских документах)**  
**The structure of the detected traumatic kidney injury in men and women (according to the diagnoses given in medical documents)**

| Диагноз клинический                                                                                                             | Количество |      | Всего |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------|-------|
|                                                                                                                                 | муж.       | жен. |       |
| Колото-резаное ранение почки                                                                                                    | 3          | –    | 3     |
| Ушиб почек (всего):                                                                                                             | 16         | 4    | 20    |
| – с повреждением надпочечника                                                                                                   | – 1        | – 0  | – 1   |
| – с разрывом мочеточника                                                                                                        | – 0        | – 1  | – 1   |
| – с разрывом мочевого пузыря                                                                                                    | – 0        | – 2  | – 2   |
| – с гематомой мошонки                                                                                                           | – 1        | – 0  | – 1   |
| Ушиб почек в клинике не был диагностирован, но выявлен при судебно-медицинской экспертизе                                       | 0          | 2    | 2     |
| Ушиб почек, выставленный в клинике, не подтверждён объективными признаками (не был обоснован приведенными клиническими данными) | 0          | 7    | 7     |
| Субкапсулярная гематома                                                                                                         | 6          | 0    | 6     |
| Разрывы почек                                                                                                                   | 9          | 1    | 10    |
| Отрыв почки                                                                                                                     | 0          | 1    | 1     |
| Всего                                                                                                                           | 34         | 15   | 49    |

при детальном изучении представленных следствием на экспертизу материалов дела не удалось подтвердить в ходе выполненных судебно-медицинских исследований. Это было связано с отсутствием в исследованных медицинских документах чётких описаний объективных дифференциально-диагностических признаков (клинических и лабораторных) почечной травмы у пациентов. Сюда следует отнести случаи, когда в медицинских документах в качестве диагностических признаков травмы почек приводились лишь субъективные данные: обстоятельства происшествия, жалобы пациента на боли в пояснице, кратковременные гематурия и дизурия (зафиксированные «со слов» больного).

В таких случаях судебно-медицинский эксперт в выводах своего заключения был вынужден писать, например: *Диагноз «подкапсулярный разрыв левой почки» был выставлен только лишь на основании субъективных признаков (жалоб пострадавшего), какими-либо объективными данными не подтверждён и поэтому дальнейшей экспертной оценке, в том числе, по степени тяжести вреда здоровью, не подлежит (п. 27 приказа МЗиСР РФ от 12 мая 2010 года № 346н «Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации»).*

У мужчин и женщин выявляемость разных видов повреждений почек была различной (табл. 2). Так, количество подтвержденных ушибов, субкапсулярных гематом и разрывов почек было больше у мужчин, чем у женщин, в соотношении как 6:1 соответственно. В то же время, все случаи, когда ушиб почек, выставленный в клинике, не подтверждался объективными признаками в ходе проведения судебно-медицинских экспертиз (т.е. не был обоснован приведенными клиническими данными) относились к женщинам.

Продолжительность лечения больных с травмами почек в стационаре составляла от 2–7 до 40–47 дней. Но чаще всего этот срок не превышал 3 нед.

В случаях, когда травма почек была объективно подтверждена и не вызывала сомнений у экспертов, тяжесть причинённого вреда здоровью оценивалась по критериям руководящих документов [2, 3]: как тяжкий (по признаку опасности для жизни) – в 37 случаях (75,5%); средней тяжести (лечение травмы свыше 21 дня) – в 1 (2,0%); лёгкий (лечение травмы менее 21 дня) – в 4 (8,2%).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повреждения почек редко встречаются при судебно-медицинской экспертизе живых лиц (1,2%). Они, как правило, причиняются в результате массивной сочетанной травмы тела (автомобильной или падения с высоты). В случаях локальных травм живота, поясницы или таза повреждения почек образуются крайне редко. Среди всех пострадавших с повреждениями почек оказалось больше мужчин, чем женщин (в соотношении 6:1 соответственно). Наибольшая доля повреждений почек определялась у пострадавших в возрастной группе от 4 до 20 лет (34,6% от всех случаев). Наиболее частым видом повреждений почек является их «ушиб» (40,8%). Ко второму по частоте (20,4%) виду повреждений относится разрыв почек (1–5 степени). Вред здоровью при повреждениях почек оценивался экспертами: как тяжкий (опасный для жизни) – в 75,5% случаев; средней тяжести – 2,0%; лёгкий – 8,2%. Степень тяжести вреда здоровью не могла быть оценена в 14,3% случаев (в связи с отсутствием в представленных медицинских документах объективных дифференциально-диагностических признаков травмы).

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Судебная медицина : национальное руководство / под ред. ЮИ Пиголкина. ГЭОТАР-Медиа, М., 2018:576  
Forensic medicine : national guidelines / edited by Yu. I. Pigolkin. GEOTAR-Media, M., 2018:576

2. Постановление Правительства Российской Федерации от 17 августа 2007 г. № 522 «Об утверждении правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека». М., 2007:5

Resolution of the Government of the Russian Federation of August 17, 2007 N 522 "On approval of the rules for determining the severity of harm caused to human health." М., 2007:5

3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 мая 2010 г. № 346н «Об утверждении медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека». М., 2010:43

Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 346n dated May 12, 2010 "On approval of medical criteria for determining the severity of harm caused to human health." М., 2010:43

#### 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

Яковенко Ольга Олеговна, канд. мед. наук 195067, Россия, Санкт-Петербург, Екатерининский пр., д. 10. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы», заместитель начальника по экспертной работе. Тел.: (812) 544-17-17; E-mail: impisch8@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-1971-9926

Доц. Гончар Дмитрий Геннадиевич, канд. мед. наук 195067, Россия, Санкт-Петербург, Екатерининский пр., д. 10. Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы», заведующий отделом экспертизы потерпевших, обвиняемых и других лиц. Тел.: (812) 544-17-17; E-mail: gonchardg@mail.ru. ORCID 0000-0001-9982-7574

Самсонова Александра Дмитриевна 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФБГОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Министерства здравоохранения РФ, ординатор. Тел.: + 7 (812) 303-50-00; E-mail: gunslinger-girl@inbox.ru. ORCID 0000-0002-8475-5544

#### 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

Olga O. Yakovenko, MD, PhD  
10 Ekaterininsky Ave., Saint Petersburg, 195067, Russia, Saint Petersburg State Healthcare Institution Bureau of Forensic Medical Examination, Deputy Head for Expert Work. tel.: (812) 544-17-17; E-mail: impisch8@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1971-9926

Associate professor Dmitry G. Gonchar MD, PhD  
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: gonchardg@mail.ru. ORCID 0000-0001-9982-7574

Alexandra D. Samsonova, MD  
Affiliations: 191015, Russia, St.-Petersburg, Kirochnaya str., 41, Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, resident. Phone: + 7 (812) 303-50-00; E-mail: gunslinger-girl@inbox.ru. ORCID 0000-0002-8475-5544

**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 30.01.2023;  
одобрена после рецензирования 11.05.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 30.01.2023;  
approved after reviewing 11.05.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

## ЮБИЛЕИ

## ANNIVERSARIES

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.61 (092)Добронравов

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-97-98

EDN: MUNTQQ

### К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА ВЛАДИМИРА АЛЕКСАНДРОВИЧА ДОБРОНРАВОВА

Для цитирования: К 60-летию со дня рождения профессора Владимира Александровича Добронравова. *Нефрология* 2023;27(3):97-98. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-97-98. EDN: MUNTQQ

### ON THE 60TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF PROFESSOR VLADIMIR ALEXANDROVICH DOBRONRAVOV

For citation: On the 60th anniversary of the birth of professor Vladimir Alexandrovich Dobronravov. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):97-98. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-97-98. EDN: MUNTQQ

Исполнилось 60 лет со дня рождения профессора Владимира Александровича Добронравова. В.А. Добронравов родился в семье врача, окончил лечебный факультет Первого Ленинградского медицинского института имени академика И.П. Павлова в 1986 году. После окончания института проходил обучение в клинической ординатуре и очной аспирантуре на кафедре пропедевтики внутренних болезней. В 1991 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Прогнозирование течения хронического гломерулонефрита в дозотемической стадии», а в 2000 г. – докторскую диссертацию на тему «Диабетическая нефропатия, эпидемиология, диагностика, течение, особенности почечных функций, прогноз, подходы к терапии». В 2002 году В.А. Добронравову присвоено звание профессор.

С 2021 года В.А. Добронравов является директором НИИ нефрологии научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, а также профессором кафедр пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова и нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ имени акад. И.П. Павлова.

Сфера научных интересов В.А. Добронравова многогранна. Под руководством В.А. Добронравова проводятся стратегические научные исследования, включающие совершенствование морфологической диагностики заболеваний почек; исследование механизмов и клинических факторов



риска развития и прогрессирования хронической болезни почек; изучение метаболических изменений, связанных с нарушением не экскреторных функций почек у больных с ренальной дисфункцией; исследование молекулярно-генетических факторов развития и прогрессирования хронической болезни почек; разработка методов превентивной нефрологии; совершенствование методов заместительной почечной терапии [диализ, гемо(диа)фильтрация, трансплантация почек]; повышение эффективности методов лечения заболеваний почек (аутоиммунных, сосудистых, наследственных и др.); исследование развития и подходов к терапии сердечно-сосудистой патологии у больных с ренальной дисфункцией.

Текущая научная тематика НИИ нефрологии в рамках госзадания предусматривает: изучение роли регуляторных субпопуляций Т-клеток в фор-

мировании морфофункциональных изменений аллографта при трансплантации почки; иммуноморфологический и цитометрический анализ роли Т-лимфоцитов с регуляторным фенотипом в формировании периферической толерантности, фибропластических и функциональных изменений органа после аллогенной трансплантации почки; изучение стромально-сосудистых взаимоотношений в органах экспериментальных животных и человека при повреждении, хроническом воспалении и опухолевом росте; изучение морфофункциональных изменений в миокарде, сосудистом русле, канальцах почки и в формировании стромального фиброза органа при патологии почек в эксперименте и клинике.

В текущих инициативных темах сотрудники НИИ нефрологии изучают: клинко-морфологическую значимость биомаркеров в диагностике канальцевых и клубочковых повреждений у больных с гломерулопатиями, роль фосфотонических систем в развитии и прогрессировании нарушений кальций-фосфатного метаболизма, способы прогнозирования отдаленных исходов аллогенной трансплантации почки у больных с повышенным иммунологическим риском, вклад подоцитов в течение и исход хронических гломерулопатий, методы диагностики острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, подходы к диагностике и лечению плазматочных дискразий с поражением почек, влияние методов лечебной физкультуры и психологические характеристики пациентов на гемодиализе.

В.А. Добронравов активно занимается лечебной работой. Основные ее направления включают все аспекты диагностики и лечения заболеваний почек, в том числе, клиническую и морфологическую диагностику и лечение системных заболеваний с вовлечением почек (сахарный диабет, СКВ, васкулит, амилоидоз), врожденных и приобретенных заболеваний почек; сопутствующей патологии; подготовку и проведение заместительной почечной терапии (диализ и трансплантация почки); консультативную и методическую помощь врачам и учреждениям практического здравоохранения в области нефрологии и смежных областей медицины.

Под руководством В.А. Добронравова НИИ нефрологии является активным участником отдельной программы совместной деятельности нефрологических центров разных стран под эгидой Международного общества нефрологов. Наложено сотрудничество с нефрологическим центром Нижней Саксонии (Германия), проводятся международные семинары последипломного образования (более 1500 участников, 66 лекций по

актуальным вопросам нефрологии). Ведется совместная научная работа с клиникой ревматологии и нефрологии Университета Геттингена.

В.А. Добронравов проводит большую учебно-методическую работу по последипломному обучению (клиническая ординатура по специальности «нефрология», обучение на рабочем месте), подготовке научно-педагогических кадров высшей квалификации по специальностям «нефрология» и «внутренние болезни», разработке рекомендаций, протоколов ведения и стандартов по вопросам диагностики и лечения больных с дисфункцией почек, чтению лекций и проведению образовательных программ по вопросам диагностики и лечения больных с дисфункцией почек.

Проф. В.А. Добронравов – член правления Национальной Ассоциации нефрологов, руководитель рабочей группы по подготовке клинических рекомендаций МЗ РФ, член Международного общества нефрологов (1995 г.), Американского общества нефрологов (2003 г.), Европейской ассоциации диализа и трансплантации (1998), регулярно участвует в качестве модератора и докладчика в работе ведущих российских и зарубежных нефрологических конгрессов и конференций.

Под руководством В.А. Добронравова защищены 8 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. В.А. Добронравов является автором более 250 работ в области клинической, экспериментальной нефрологии и смежных дисциплин, соавтором Национального руководства по нефрологии и ряда монографий.

В течение ряда лет В.А. Добронравов исполняет обязанности заместителя главного редактора журнала «Нефрология», член редколлегий журналов «Артериальная гипертензия» и «Клиническая нефрология», «Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», член ученого совета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, член Диссертационного совета № 21.2.050.01 на базе ФГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Редакция журнала «Нефрология» сердечно поздравляет Владимира Александровича Добронравова с юбилеем, желает дальнейших профессиональных успехов, научных достижений и крепкого здоровья.

Статья поступила в редакцию 20.04.2023;  
одобрена после рецензирования 01.06.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 20.04.2023;  
approved after reviewing 01.06.2023;  
accepted for publication 25.07.2023

## НЕКРОЛОГ

## OBITUARY

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.6 (092)Клемина

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-99

EDN: MWUZQU

### ИРИНА КОНСТАНТИНОВНА КЛЕМИНА

Для цитирования: Ирина Константиновна Клемина. *Нефрология* 2023;27(3):99. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-99. EDN: MWUZQU

### IRINA KONSTANTINOVNA KLEMINA

For citation: Ирина Константиновна Клемина. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):99 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-99  
EDN: MWUZQU

Ирина Константиновна Клёмина родилась 25 января 1931 года в Ленинграде. В 30-е годы ее мать осталась одна с тремя детьми. На самую счастливую пору жизни – детство – выпали Великая Отечественная война, блокада Ленинграда, эвакуация в Сибирь, трудные послевоенные годы. В 1958 году Ирина Константиновна с отличием закончила среднюю школу и поступила в 1-й Ленинградский медицинский институт (1-й ЛМИ) им.акад И.П. Павлова. После окончания института в течение 2 лет проработала по распределению участковым врачом в сельской местности, затем поступила в аспирантуру на кафедру пропедевтики внутренних болезней 1-го ЛМИ им. акад. И.П. Павлова. Вся её последующая жизнь была связана с 1-м ЛМИ им. акад. И.П. Павлова. В 1963 году она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Эритропоэтические свойства сыворотки больных с явлениями легочной и сердечной недостаточности» под руководством профессора А.Я. Ярошевского в лаборатории экспериментальной гематологии и нефрологии Института физиологии им. акад. И.П. Павлова.

В 2002 г. в журнале «Нефрология» была опубликована статья: В.А. Титова, И.К. Клемина «Возможности световой и электронной микроскопии в диагностике гломерулонефрита», в которой впервые в нашей стране были четко изложены этапы проведения световой микроскопии нефробиоптатов и особенности трактовки ее результатов при гломерулопатиях. В течение многих лет эта статья служила настольным руководством для морфологов и была основой дифференциальной диагностики первичных и вторичных заболеваний клубочков почек.

С 1986 года исследования проводились в секторе клинической иммунологии и морфологии Проблемной научно-исследовательской лаборатории. В 1994 году 1-й ЛМИ им. акад. И.П. Павлова был преобразован в Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, а в 1995 г. Проблемная научно-



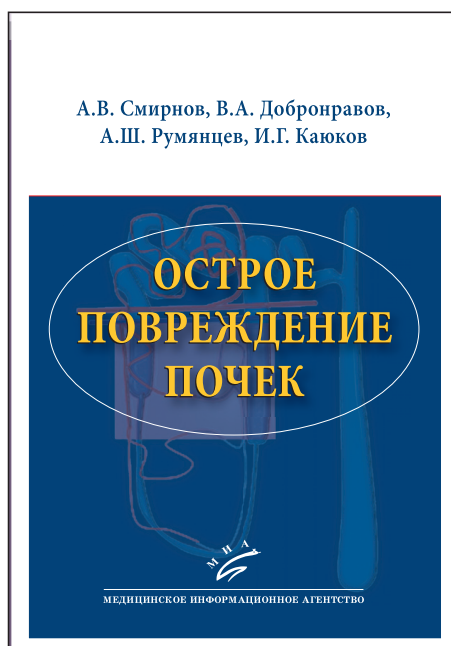
исследовательская лаборатория – в Научно-исследовательский институт нефрологии. В 2013 году название университета изменилось еще раз: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова.

Ирина Константиновна была широко эрудированным специалистом высочайшего класса, но при этом очень скромным человеком. Число ее публикаций невелико, при том что каждому пациенту диагноз гломерулопатии устанавливали только после получения ее заключения. Эти данные являлись важным составным элементом при выполнении многочисленных кандидатских и докторских диссертаций, научных публикаций, докладов на отечественных и международных конференциях.

Ирину Константиновну по-настоящему уважали и любили. Ее образ доброго, энергичного, светлого человека навсегда останется с нами. Искренние соболезнования коллегам, ученикам, друзьям и близким. Светлая память...

*Редколлегия журнала «Нефрология»*

Статья поступила в редакцию 20.07.2023;  
одобрена после рецензирования 24.07.2023;  
принята к публикации 25.07.2023  
The article was submitted 20.07.2023;  
approved after reviewing 24.07.2023;  
accepted for publication 25.07.2023



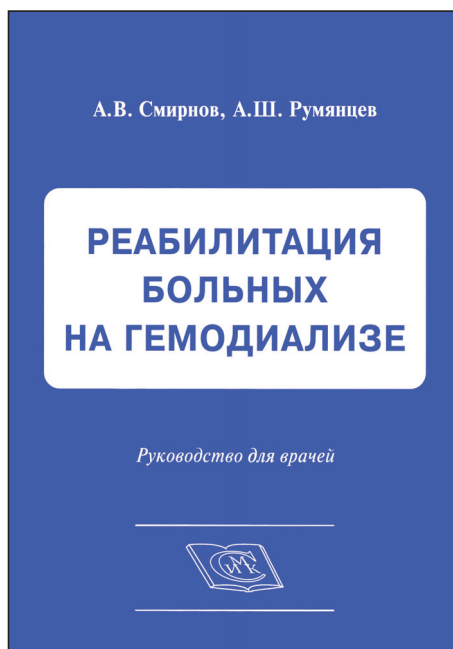
|                 |                                                                                                  |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Глава 1.</b> | <b>Концепция, классификации, эпидемиология 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. Клиника и диагностика острого повреждения почек</b><br>(А.В. Смирнов).....                                                       | 80  |
| 3.1. Методологические принципы клинической диагностики<br>острого повреждения почек. Концепция континуума<br>клинической диагностики .....   | 80  |
| 3.2. Препредиктивная диагностика острого повреждения почек .....                                                                             | 84  |
| 3.2.1. Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного<br>острого повреждения почек.....                                                  | 84  |
| 3.2.2. Факторы риска и ассоциированные состояния<br>при остром повреждении почек.....                                                        | 87  |
| 3.2.3. Значение биомаркеров в препредиктивной<br>диагностике острого повреждения почек<br>(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<br>повреждения почек.....                                                                    | 107 |
| 3.3.2. Семантическая дифференциальная диагностика<br>симптома олиго-/анурии.....                                                             | 110 |
| 3.3.3. Диагностика неолитургических вариантов острого<br>повреждения почек. Дифференциальная диагностика<br>ОПП и ХБП.....                   | 147 |
| 3.3.4. Клиническое течение, осложнения и прогноз острого<br>повреждения почек.....                                                           | 149 |
| Литература.....                                                                                                                              | 194 |
| <b>Глава 4. Клинические синдромы острого повреждения почек</b><br>(А.В. Смирнов).....                                                        | 207 |
| 4.1. Клинические синдромы гипоперфузии почек.....                                                                                            | 207 |
| 4.1.1. Патогенетические факторы гипоперфузии почек.<br>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<br>и острый кортикальный некроз .....                                                            | 254 |
| 4.2. Гломерулярные синдромы при остром<br>повреждении почек .....                                                                            | 255 |
| 4.2.1. Острый и быстро прогрессирующий<br>нефритические синдромы.....                                                                        | 256 |
| 4.2.2. Острый микроваскулярный синдром.....                                                                                                  | 267 |
| 4.3. Тубулоинтерстициальные синдромы острого<br>повреждения почек .....                                                                      | 280 |
| 4.3.1. Клинико-морфологические корреляции при поражении<br>тубулоинтерстиция .....                                                           | 280 |
| 4.3.2. Синдром острого токсического тубулярного некроза .....                                                                                | 283 |
| 4.3.3. Острый гем-пигментный синдром .....                                                                                                   | 286 |
| 4.3.4. Острый тубулоинтерстициальный<br>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 ± 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