

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ
Therapy of children with hypophosphatasia

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ
Neutrophil extracellular traps

АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИЯ /
АДРЕНОМИЕЛОНЕЙРОПАТИЯ
Adrenoleukodystrophy / adrenomyeloneuropathy

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА
НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
Pathology of the gastrointestinal tract in hemodialysis

COVID-19 И ХБП
COVID-19 and CKD

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Experimental studies

ИСТОРИЯ НЕФРОЛОГИИ
History of nephrology

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Observations from practice

4

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 • № 4 • 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 14.10.2023. Подписан в печать 30.11.2023.

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 клинико-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 2024 ГОД**  
**КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ**  
**им. И.П. Павлова Минздрава РФ**

| № п/п | Название цикла                                                                            | Вид обучения | Специальности                                                                                                                                                                      | Дата проведения цикла (начало–окончание) | Количество слушателей (план) | Продолжительность обучения |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1     | «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016                            | ПК           | Терапия                                                                                                                                                                            | 15.01.2024–10.02.2024                    | 7                            | 144 часа                   |
| 2     | «Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020                                           | ПК           | Нефрология                                                                                                                                                                         | 15.01.2024–10.02.2024                    | 10                           | 144 часа                   |
| 3     | «Нефрология» № VPP0000781-2022                                                            | ПП           | «Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия» | 15.01.2024–20.04.2024                    | 4                            | 504 часа                   |
| 4     | «Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии» № 17056-2018 | НМО          | «Нефрология» 31.08.43, «Терапия» 31.08.49, «Общая врачебная практика (семейная медицина)» 31.08.54, «Лечебное дело» 31.05.01                                                       | 11.03.2024–16.03.2024                    | 12                           | 36 часов                   |
| 5     | «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016                            | ПК           | Терапия                                                                                                                                                                            | 11.03.2024–06.04.2024                    | 10                           | 144 часа                   |
| 6     | «Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020                                           | ПК           | Нефрология                                                                                                                                                                         | 11.03.2024–06.04.2024                    | 10                           | 144 часов                  |
| 7     | «Нефрология» № VPP0000781-2022                                                            | ПП           | «Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия» | 11.03.2024–15.06.2024                    | 4                            | 504 часа                   |
| 8     | «Сестринское дело в нефрологии и диализе»                                                 | ПК           | Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений                                                                                                                           |                                          | 7                            | 144 часа                   |
| 9     | «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016                            | ПК           | Терапия                                                                                                                                                                            | 16.09.2024–12.10.2024                    | 7                            | 144 часа                   |
| 10    | «Клиническая нефрология и диализ» № 014514-2020                                           | ПК           | Нефрология                                                                                                                                                                         | 16.09.2024–12.10.2024                    | 10                           | 144 часов                  |
| 11    | «Нефрология» № VPP0000781-2022                                                            | ПП           | «Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия» | 16.09.2024–21.12.2024                    | 5                            | 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                                                       | 07.10.2024–12.10.2024                    | 12                           | 36 часов                   |
| 13    | «Сестринское дело в нефрологии и диализе»                                                 | ПК           | Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений                                                                                                                           | По мере комплектования групп             |                              | 144 часа                   |

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены.

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgtu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ***Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 4 раза в год.

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

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

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

Оформить подписку на территории РФ можно следующими способами:

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

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

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

Для оформления подписки на территории СНГ Вы можете обратиться в следующие организации:**I. Армения**

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

**II. Беларусь**

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

**III. Казахстан**

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

**IV. Узбекистан**

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

**V. Украина**

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



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

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

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

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Клинические фенотипы и варианты мутаций гена *ALPL* у детей с гипофосфатазией, заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа: данные литературы и клинического наблюдения  
*Савенкова Надежда Дмитриевна, Левиашвили Жанна Гавриловна, Барсукова Вера Николаевна*

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) при заболеваниях почек: роль в патогенезе и возможности НВЛ-регулирующей терапии  
*Айтбаев Кубаныч Авеннович, Муркамилов Илхом Торобекович, Фомин Виктор Викторович, Муркамилова Жамила Абдилалимовна, Юсупов Фуркат Абдулахатович*

Урологические нарушения при адренолейкодистрофии / адреномиелонеуропатии  
*Худякова Наталья Валерьевна, Пчелин Иван Юрьевич, Шишкин Александр Николаевич, Мазуренко Сергей Олегович, Воловникова Виктория Александровна, Иванов Никита Владимирович, Смирнов Виктор Владимирович, Василькова Ольга Николаевна*

Роль конечных продуктов гликирования в развитии саркопении у пациентов с ХБП  
*Борискина Ольга Леонидовна, Цыган Василий Николаевич, Румянцев Александр Шаликович, Яковенко Александр Александрович*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования

Структура патологии желудочно-кишечного тракта больных, получающих лечение программным гемодиализом  
*Пятченков Михаил Олегович, Румянцев Александр Шаликович, Саликова Светлана Петровна, Щербаков Евгений Вячеславович, Бессонов Дмитрий Евгеньевич, Дорожук Ксения Сергеевна*

Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии и сахарным диабетом 2 типа  
*Клочкова Наталия Николаевна, Лысенко Марьяна Анатольевна, Зельтун-Абрамов Евгений Мартынович, Маркова Татьяна Николаевна, Потешкина Наталия Георгиевна, Белавина Наталья Ивановна, Кондрашкина Светлана Викторовна*

Особенности внутривисцеральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19  
*Шишкин Александр Николаевич, Князева Алена Игоревна*

## REVIEWS AND LECTURES

Clinical phenotypes and variants of the *ALPL* gene mutations in children with hypophosphatasia, enzyme replacement therapy with asfotase alfa: literature and clinical case data  
*Savenkova Nadezda D., Leviashvili Zhanna G., Barsukova Vera N.*

Neutrophil extracellular traps (NETs) in kidney disease: role in pathogenesis and possibilities of NET regulatory therapy  
*Aitbaev Kubanych A., Murkamilov Ilkhom T., Fomin Viktor V., Murkamilova Zhamila A., Yusupov Furkat A.*

Urological disorders in adrenoleukodystrophy / adrenomyeloneuropathy  
*Khudyakova Natalia V., Pchelin Ivan Yu., Shishkin Alexander N., Mazurenko Sergey O., Volovnikova Victoria A. Ivanov Nikita V., Smirnov Victor V., Vasilkova Volha N.*

The role of advanced glycation end products in sarcopenia in CKD patients  
*Boriskina Olga L., Tsigan Vasily N., Rumyantsev Aleksandr S., Yakovenko Alexandr A.*

ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations

The structure of gastrointestinal tract pathology in patients receiving hemodialysis treatment  
*Pyatchenkov Mikhail O., Rumyantsev Alexandr Sh., Salikova Svetlana P., Sherbakov Evgeniy V., Bessonov Dmitriy E., Doroshchuk Ksenia S.*

Predicting the clinical course of COVID-19 in patients with chronic kidney disease stage 3 and type 2 diabetic mellitus  
*Klochkova Nataliya N., Lysenko Maryana A., Zeltyn-Abramov Eugene M., Markova Tatyana N., Poteshkina Nataliya G., Belavina Natalya I., Kondrashkina Svetlana V.*

Features of intrarenal hemodynamics in patients with coronary heart disease who have undergone COVID-19  
*Shishkin Alexander N., Kniazeva Alena I.*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b><br/><b>Экспериментальные исследования</b></p> <p>Модель функциональных нарушений у крыс при нефрэктомии <math>\frac{3}{4}</math> почек в сравнении с высокосолевой диетой<br/><i>Хасун Мохамад Халедович, Румянцев Александр Шаликович, Береснева Ольга Николаевна, Иванова Галина Тажимовна, Парастаева Марина Магрезовна, Сиповский Василий Георгиевич</i></p> |            | <p><b>ORIGINAL ARTICLES</b><br/><b>Experimental investigations</b></p> <p>86 The model of functional disorders in rats with kidney nephrectomy <math>\frac{3}{4}</math> in comparison with a high-salt diet<br/><i>Khasun Mohamad H., Rumyantsev Aleksandr Sh., Beresneva Olga N., Ivanova Galina T., Parastaeva Marina M., Sipovskii Vasily G.</i></p> |
| <p><b>ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ</b></p> <p>Предпосылки, становление и развитие нефрологии (краткий обзор литературы)<br/><i>Суботьялов Михаил Альбертович</i></p>                                                                                                                                                                                       | 92         | <p><b>PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY</b></p> <p>Prerequisites, formation and development of nephrology (literature review)<br/><i>Subotyalov Mikhail A.</i></p>                                                                                                                                                             |
| <p><b>НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ</b></p> <p>Развитие стероидрезистентного нефротического синдрома у ребёнка с САКУТ-синдромом<br/><i>Зайкова Наталья Михайловна, Михалкова Дарья Юрьевна, Длин Владимир Викторович, Смирнова Анна Викторовна</i></p>                                                                                                                                               | 100        | <p><b>PRACTICAL NOTES</b></p> <p>Development of steroid-resistant nephrotic syndrome in a child with CAKUT-syndrome<br/><i>Zaikova Natalia M., Mikhalkova Daria Yu., Dlin Vladimir V., Smirnova Anna V.</i></p>                                                                                                                                         |
| <p><b>НЕКРОЛОГ</b></p> <p>Профессор Шауль Гурджи Массри</p> <p>Профессор Джон Стюарт Кэмерон</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 109<br>111 | <p><b>OBITUARY</b></p> <p>Professor Shaul Gourgi Massry</p> <p>Professor John Stewart Cameron</p>                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>УКАЗАТЕЛИ</b></p> <p>Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 27 журнала «Нефрология» в 2023 г.</p> <p>Именной указатель</p>                                                                                                                                                                                                                                 | 113<br>115 | <p><b>INDEXES</b></p> <p>The systematic sequence index of articles published in Vol. 27 of the «Nephrology» journal in 2023</p> <p>Author index</p>                                                                                                                                                                                                     |
| <p>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 121        | <p>GUIDELINES FOR AUTHORS</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

## REVIEWS AND LECTURES

© Н.Д. Савенкова, Ж.Г. Левиашвили, В.Н. Барсукова, 2023  
УДК 577.152.313-008.64-053.2-085 : 615.355

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-11-21

EDN: RCEIKU

# КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ И ВАРИАНТЫ МУТАЦИЙ ГЕНА *ALPL* У ДЕТЕЙ С ГИПОФОСФАТАЗИЕЙ, ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ АСФОТАЗА АЛЬФА: ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Надежда Дмитриевна Савенкова<sup>1</sup>✉, Жанна Гавриловна Левиашвили<sup>2</sup>,  
Вера Николаевна Барсукова<sup>3</sup>

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

<sup>3</sup> нефрологическое отделение, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>2</sup> Jannalevi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-012>

<sup>3</sup> barsukova-med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-001-5412-1594>

### РЕФЕРАТ

В статье представлены современные данные литературы о клинических фенотипах и вариантах мутаций гена *ALPL*, эффективности заместительной ферментной терапии асфотазой альфа у детей с гипофосфатазией (ГФФ). ГФФ – орфанная наследственная болезнь (ORPHA 436). В каталоге OMIM представлены следующие формы ГФФ: перинатальная (летальная), инфантильная; гипофосфатазия детского возраста; гипофосфатазия у взрослых; одонтогипофосфатазия. М.Е. Nunes (2023) рассматривает 7 форм ГФФ с учетом возраста и тяжести клинической манифестации. В результате международных молекулярно-генетических исследований получена фундаментальная информация о фенотипических особенностях манифестации и тяжести ГФФ у педиатрических пациентов в зависимости от вариантов мутаций гена *ALPL*. Молекулярно-генетическая диагностика и заместительная ферментная терапия асфотазой альфа в нашей стране гарантированы детям с ГФФ за счет средств Фонда «Круг Добра», учредитель фонда – Министерство здравоохранения Российской Федерации. В статье приведено клиническое наблюдение пробанда с гипофосфатазией, получающего асфотазу альфа.

**Ключевые слова:** гипофосфатазия, мутации гена *ALPL*, фенотипы, заместительная ферментная терапии, дети, взрослые

**Для цитирования:** Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Барсукова В.Н. Клинические фенотипы и варианты мутаций гена *ALPL* у детей с гипофосфатазией, заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаз альфа: данные литературы и клинического наблюдения. *Нефрология* 2023;27(4):11-21. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-11-21. EDN: RCEIKU

# CLINICAL PHENOTYPES AND VARIANTS OF THE *ALPL* GENE MUTATIONS IN CHILDREN WITH HYPOPHOSPHATASIA, ENZYME REPLACEMENT THERAPY WITH ASFOTASE ALFA: LITERATURE AND CLINICAL CASE DATA

Nadezda D. Savenkova<sup>1</sup>✉, Zhanna G. Leviashvili<sup>2</sup>, Vera N. Barsukova<sup>3</sup>

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

<sup>3</sup> Department of Nephrology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

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

<sup>2</sup> Jannalevi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5881-012>

<sup>3</sup> barsukova-med@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-001-5412-1594>

### ABSTRACT

The article presents current literature data on clinical phenotypes and variants of *ALPL* gene mutations, the effectiveness of enzyme replacement therapy with asfotase alfa in children with hypophosphatasia (HPP). HPP is inherited disease ORPHA (436). The OMIM catalog contains forms of HPP: perinatal (lethal), infantile; hypophosphatasia of childhood; hypophosphatasia in

adults; odontohypophosphatasia. M.E. Nunes (2023) considers 7 forms of HPP, taking into account the age and severity of the clinical manifestation. As a result of worldwide molecular genetic studies, fundamental information has been obtained on the phenotypic features of the manifestation and severity of HPP in pediatric patients, depending on the variants of the *ALPL* gene mutations. Molecular genetics diagnosis and enzyme replacement therapy with Asfotase alfa in our country are guaranteed for children with HPP at the expense of the «Krug Dobra Foundation», the founder of the foundation is the Ministry of Health of the Russian Federation. The article presents a clinical observation of a proband with hypophosphatasia receiving Asfotase alfa.

**Keywords:** hypophosphatasia, *ALPL* gene mutations, phenotypes, enzyme replacement therapy, children, adults

**For citation:** Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Barsukova V.N. Clinical phenotypes and variants of mutations of the *ALPL* gene in children with hypophosphatasia, enzyme replacement therapy with Asfotase alfa: literature and clinical case data. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):11-21. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-11-21. EDN: RCEIKU

## ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) / Hypophosphatasia (HPP) вследствие мутаций гена *ALPL* (OMIM 171760), локализованного на хромосоме 1p36.12, кодирующего тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ЩФ), является орфанным синдромом (ORPHA436) с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, характеризуется низкой активностью изофермента – тканенеспецифической ЩФ, нарушением минерализации костей и зубов [1–10].

Ген *ALPL* кодирует тканенеспецифическую ЩФ – изофермент, присутствующий преимущественно в костях, печени, почках, зубах. Тканенеспецифическая ЩФ функционирует как мембрано-связанная эктофосфатаза с натуральными субстратами: неорганическим пирофосфатом, пиридоксаль-5'-фосфатом и фосфоэтаноломином, играет ключевую роль в минерализации костей и зубов [4–10]. Тканенеспецифическая ЩФ участвует в гидролизе субстратов – неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата, фосфоэтаноломина и других, которые отвечают за синтез гидроксиапатита, минерализацию скелета, образование нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) [3–11]. При ГФФ вследствие мутации гена *ALPL* низкая активность тканенеспецифической ЩФ приводит к накоплению трех основных метаболитов: неорганического пирофосфата, пиридоксаль-5'-фосфата и фосфоэтаноломина [4–11]. В норме тканенеспецифическая ЩФ гидролизует пиридоксаль-5'-фосфат (основную циркулирующую форму витамина  $B_6$ ) с высвобождением пиридоксали и неорганического фосфата в системный кровоток. Пиридоксаль проходит через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где вновь восстанавливается до пиридоксаль-5'-фосфата [4–11].

У пациентов с ГФФ, имеющих низкую активность ЩФ в крови, манифестирует клинический фенотип от тяжелой перинатальной (летальной) формы с мертворождением без минерализованных костей, со сниженной минерализацией грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недо-

статочностью, витамин  $B_6$ -зависимыми судорогами, рахитическими деформациями у новорожденных до легкой формы у взрослых с мышечно-скелетными болями, артропатиями, необъяснимыми травмами костными переломами, преждевременной потерей постоянных зубов [5, 10, 11].

Накопившийся в плазме и тканях неорганический пирофосфат соединяется с аморфным фосфатом кальция с образованием кристаллов пирофосфата кальция, которые откладываются в суставах, формируя хондрокальциноз и псевдоподагру у взрослых [4–11].

В каталоге Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) представлены клинические фенотипы ГФФ вследствие мутации гена *ALPL* (таблица) [1].

В литературе принято рассматривать формы с учетом особенностей клинического фенотипа и возраста к манифестации ГФФ вследствие мутации гена *ALPL*: перинатальная тяжелая (летальная) и доброкачественная (от 22-й недели беременности или при рождении по 7-й день жизни); инфантильная (до 6 мес); детского возраста (от 6 мес до 18 лет); у взрослых (после 18 лет); одонтогипофосфатазия (дети и взрослые после 18 лет) [5–11].

М.Е. Nunes [5] выделяет 7 форм ГФФ с учетом возраста и тяжести клинической манифестации: перинатальная (тяжелая), перинатальная (доброкачественная); инфантильная; детского возраста (тяжелая), детского возраста (легкая/мягкая); у взрослых; одонтогипофосфатазия (табл. 1).

Таблица / Table

### Клинические фенотипы гипофосфатазии по OMIM[1]

#### Clinical phenotypes hypophosphatasia by OMIM [1]

**OMIM 241500:** ГИПОФОСФАТАЗИЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ/ГИПОФОСФАТАЗИЯ, ИНФАНТИЛЬНАЯ (ГИПОФОСФАТАЗИЯ, ПЕРИНАТАЛЬНАЯ, ЛЕТАЛЬНАЯ) LETHAL/ГИПОФОСФАТАЗИЯ, ПЕРИНАТАЛЬНАЯ, ЛЕТАЛЬНАЯ

**OMIM 241510:** ГИПОФОСФАТАЗИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА/ГИПОФОСФАТАЗИЯ, CHILDHOOD

**OMIM 146300:** ГИПОФОСФАТАЗИЯ У ВЗРОСЛЫХ/ГИПОФОСФАТАЗИЯ, ADULT

**OMIM 146300:** ОДОНТОГИПОФОСФАТАЗИЯ/ОДОНТОГИПОФОСФАТАЗИЯ

**Перинатальная (летальная) гипофосфатазия** наследуется по аутосомно-рецессивному типу [1,5–8]. Перинатальный период рассматривают от 22-й недели беременности по 7-й день после рождения ребенка. Перинатальную тяжелую (летальную) форму выявляют по УЗИ во внутриутробном периоде или у новорожденного. Беременность может закончиться мертворождением. В результате низкой активности ЩФ неорганический пирофосфат не расщепляется, поэтому его концентрация во внеклеточной жидкости значительно увеличивается, кристаллы гидроксиапатита не формируются, накопление неорганического пирофосфата ингибирует минерализацию костей. Новорожденные рождаются с выраженными гипоминерализацией скелета, позвоночника и грудной клетки, костными деформациями и укорочение конечностей, шпорами на большеберцовой кости, мембранозным черепом, краниосиностомом, переломами (внутриутробными), маленькой грудной клеткой, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, выраженной мышечной гипотонией, витамин  $B_6$ -зависимыми судорогами, поражением зрительного нерва, гиперкальциемией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом. Гипоплазия легких с дыхательной недостаточностью (респираторный дистресс-синдром) у новорожденных требует интубации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1–9].

J. Vacchetta (2017) [9] у детей с ГФФ привел особенности развития почечного фенотипа, характеризующегося гиперкальциемией, кальциурией, нефрокальцинозом, почечной недостаточностью. Вследствие внеклеточного накопления неорганического пирофосфата и блокировки поступления минералов в скелет у детей с перинатальной (летальной) и инфантильной ГФФ возникают гиперкальциемия (при этом уровень паратиреоидного гормона снижается), кальциурия и нефрокальциноз с тубулоинтерстициальным компонентом. Мы считаем, что развитие острого повреждения почек у новорожденных с тяжелой перинатальной ГФФ обусловлено преренальными причинами: асфиксия, респираторный дистресс-синдром; ренальными – нефрокальциноз.

Витамин  $B_6$ -зависимые судороги у детей с перинатальной и инфантильной ГФФ объясняют низкой активностью тканенеспецифической ЩФ, накоплением пиридоксаль-5'-фосфата, нарушением синтеза гидроксиапатита, дефицитом витамина  $B_6$ , снижением синтеза гамма-аминомасляной кислоты [5–8]. M.P. Whyte et al. (2019) [6] по данным ретроспективного исследования заключают, что у детей с перинатальной или инфантильной ГФФ,

манифестирующей витамин  $B_6$ -зависимыми судорогами, гипоминерализацией грудной клетки, респираторным дистресс-синдромом с дыхательной недостаточностью высокий риск летального исхода без применения ИВЛ и заместительной ферментной терапии.

**Инфантильная гипофосфатазия** наследуется по аутосомно-рецессивному типу [1, 5]. ГФФ манифестирует у детей до 6–12 мес деформациями нижних конечностей, сниженной минерализацией грудной клетки, гипоплазией легких, дыхательной недостаточностью, мышечной гипотонией, кифосколиозом и краниосиностомом, обуславливающих повышение внутричерепного давления, задержку развития, и характеризуется тяжелым течением. У младенцев выявляют гиперкальциемию и гиперкальциурию, нефрокальциноз, реже гиперфосфатемию [5].

Как известно, пиридоксаль-5'-фосфат является циркулирующей формой витамина  $B_6$  и повышается в плазме при ГФФ. M.P. Whyte et al. (2021) [8] сообщили о дефиците витамина  $B_6$  с нормальным уровнем пиридоксаль-5'-фосфата в плазме у новорожденного мальчика с тяжелой перинатальной ГФФ, находящегося на грудном вскармливании, еще до начала терапии препаратом Асфотаза альфа. Дефицит  $B_6$  был подтвержден низким уровнем 4-пиридоксовой кислоты. Его мать, предполагаемый носитель одной из двух его миссенс-мутаций гена *ALPL*, имела низкие активность ЩФ в сыворотке 50 ЕД/л (норма 140–130), уровни пиридоксаль-5'-фосфата в плазме – 9 мкг/л (норма 15–50) и 4-пиридоксовой кислоты – 3 мкг/л (норма 13–30). В грудном молоке у нее обнаружен дефицит витамина  $B_6$ . С назначением витамина  $B_6$  = у ребенка скорректирован уровень 4-пиридоксовой кислоты, а уровень пиридоксаль-5'-фосфата остался в нормальном диапазоне [8].

**Перинатальная (доброкачественная) гипофосфатазия** с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным наследованием характеризуется по УЗИ изменениями скелета с укорочением и деформацией нижних и верхних конечностей, нормальной минерализацией, с положительной динамикой к концу беременности. У новорожденных и грудных детей устанавливают рахитические деформации конечностей, грудной клетки, мышечную гипотонию, задержку роста. Перинатальная (доброкачественная) ГФФ имеет благоприятный прогноз для жизни [4–8].

**Гипофосфатазия детского возраста** Клинические признаки ГФФ детского возраста у новорожденных часто отсутствуют. Тяжелая форма ГФФ с аутосомно-рецессивным или аутосомно-

доминантным наследованием проявляется у детей от 12 мес до 18 лет рахитическими деформациями скелета и низким ростом, задержкой сроков к началу самостоятельной ходьбы, «утиной» походкой, болями в костях и суставах, преждевременной потерей молочных зубов, начинающейся с резцов. У детей с этой формой ГФФ повторяются метафизарные и диафизарные переломы костей, которые не обусловлены травмой [4–10]. Легкая/мягкая форма ГФФ у детей с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом манифестирует сниженной для возраста минеральной плотностью и необъяснимыми травмой переломами костей, низкорослостью, преждевременной потерей молочных зубов (резцов), отсутствием эмали и цемента корня зуба, отсутствием болей в суставах и костях. Прогноз для жизни при этой форме ГФФ относительно благоприятный [5].

Неврологические проявления при всех формах ГФФ у детей характеризуются витамин В<sub>6</sub>-зависимыми судорогами, энцефалопатией, краниосиностомом, приводящим к внутричерепной гипертензии, умственной отсталостью, глухотой. Глухота при перинатальной форме ГФФ у детей бывает кондуктивной и невросенсорной [12]. E.I. Pierpont et al. (2021) [13] выявили значимые поведенческие проблемы здоровья в 67% у 30 детей с ГФФ, из них 15 детей – с более тяжелым фенотипом, получающих терапию препаратом Асфотаза альфа, и 15 детей – с менее тяжелым фенотипом без лечения. Поведенческие проявления включали нарушение сна, дефицит внимания и гиперактивность, тревогу, были связаны со снижением физического и психосоциального качества жизни у детей.

**Гипофосфатазия у взрослых** с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования у взрослых пациентов отличается фенотипом от других форм, манифестирует двумя диагностически значимыми симптомами: частыми переломами костей (из-за остеопении и остеопороза) и патологией суставов (хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии). У пациентов диагностируют низкий рост, укорочение, искривление длинных трубчатых костей, нарушение походки. Характерны повторяющиеся переломы костей стопы и голени с отсроченным сращением, переломы диафиза бедренной кости, псевдоартроз. Многократные, плохо заживающие переломы костей требуют хирургического вмешательства. К другим осложнениям со стороны опорно-двигательного аппарата относятся боль в бедре и тазобедренном суставе, приводящая к нарушению трудоспособности, диффузные околосуставные обызвествления и слабость мышц, укорочение и

искривление длинных трубчатых костей, нарушение походки, низкорослость.

Для взрослых пациентов характерны нарушения эмали и дентина, кариес, расшатывание зубов и преждевременная потеря постоянных зубов. Остеопения и остеопороз, переломы, хондрокальциноз, псевдоподагра, артропатии отличают гипофосфатазию от одонтогипофосфатазии у взрослых, снижают качество жизни [1, 5, 10].

**Одонтогипофосфатазия** с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом манифестирует у пациентов детского и взрослого возраста преждевременной потерей молочных зубов, начинающейся с резцов, и постоянных зубов с интактными, неповрежденными корнями, нарушением эмали, дентина (изменение цвета), дефектами пародонта (гингивит, подвижность зубов), нарушением формирования зубов, патологическим прикусом, но без костных деформаций и переломов [1, 5, 10].

**Диагноз ГФФ** устанавливают у пробанда на основании оцененный в 3 анализах низкой активности ЩФ в сыворотке крови (в сравнении с нормальной активностью по возрасту и полу); клинического фенотипа; идентификации мутации гена *ALPL* при молекулярно-генетическом исследовании [1, 3, 5, 14].

Результаты анализов показывают у детей повышение пиридоксаль-5'-фосфата в крови, фосфотаноламина и пролина в моче, гиперкальциурию, гиперкальциемию, низкий уровень витамина В<sub>6</sub>, нормальный паратиреоидного гормона и 25(OH)2D<sub>3</sub>, 1,25(OH)2 D<sub>3</sub> в крови [1, 3, 5]. Визуализирующие методы исследований (ультразвукового, рентгенографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, денситометрии), выявляют у детей и взрослых с ГФФ снижение минеральной плотности костей, остеопению, остеопороз, рахитические изменения скелета, деформацию нижних конечностей, «языки пламени» в метафизах, хондрокальциноз, костные переломы и псевдопереломы [1, 3, 5].

**Молекулярно-генетическое исследование** пробанда идентифицирует биаллельные варианты мутации гена *ALPL*, гомозиготные или сложные гетерозиготные варианты с доминантно-негативным эффектом [1, 2, 5, 14]. Патогенные варианты (миссенс, сплайс-соединения, нонсенс-варианты, микроделеции/дупликации и др.) мутаций гена *ALPL* распределены по 12 экзонам [5, 14].

**Типы наследования ГФФ** Аутосомно-рецессивным типом наследования ГФФ считают, если оба родителя гетерозиготные по патогенному варианту мутации гена *ALPL*, каждый сибс боль-

ного пробанда имеет 25 % шанс наследовать биаллельные патогенные варианты и быть пораженным, 50 % шанс быть гетерозиготным и 25 % шанс не наследовать ни один из семейных патогенных вариантов [5]. Аутосомно-доминантный тип наследования ГФФ устанавливается у пробандов, которые унаследовали гетерозиготный патогенный вариант мутации гена *ALPL* с доминантно-негативным эффектом от родителей, которые имеют или не имеют клинических проявлений. Потомство пробанда с аутосомно-доминантным типом наследования ГФФ имеет 50 % шанс унаследовать патогенный вариант [5].

### **Характеристики клинического фенотипа и вариантов мутаций гена *ALPL* у детей с ГФФ**

Варианты мутации гена *ALPL* обуславливают особенности манифестации клинического фенотипа и диагностики ГФФ у детей [1, 5, 14–17].

W. Högler et al. (2019) [15] за период 2015–2017 годы из 11 стран зарегистрировали 269 пациентов с ГФФ, из них 121 (45,0 %) – детского возраста и 148 (55,0 %) – взрослого возраста. У детей с ГФФ средний (минимальный и максимальный) возраст при первом зарегистрированном проявлении составлял 7,2 мес (–2,3 мес, 16,0 лет), а возраст к моменту установления диагноза – 20,4 мес (–0,2 мес, 16,0 лет). У взрослых пациентов с ГФФ средний (минимальный и максимальный) возраст к моменту регистрации манифестации составлял 37,6 года (0,2 года, 75,2 года), а возраст к моменту установления диагноза – 47,5 лет (0,2 года, 75,2 года). Установлены преждевременная потеря молочных зубов в 48,2 %, деформация костей в 32,5 % и задержка развития в 26,7 % (чаще у детей), боли в костях в 74,5 % случаев. Авторы заключают, поздняя диагностика у педиатрических и взрослых пациентов отражает ограниченную осведомленность о ГФФ.

M. Vogt et al. (2020) [16] по результатам ретроспективного исследования 50 детей с ГФФ перинатальной (8 %), инфантильной (34 %) и детского возраста (58 %) показали медиану возраста манифестации, которая составила 3,5 мес (min 0–max 107), медиану возраста к моменту установления диагноза 13 мес (min 0–max 103). Из 50 детей у 48 идентифицирована мутация гена *ALPL*, у 2 с перинатальной формой констатирован летальный исход.

M. Liu et al. (2021) [17] описали 33 случая ГФФ, включающие 2 случая перинатальной формы с летальным исходом, 10 – инфантильной и 10 – детского возраста, 11 – одонтогипофосфатазии. Соотношение мальчиков и девочек составляло 24:9. Средний возраст детей на момент на-

чала заболевания составил 0,69 года (варьировал от 2 ч после рождения до 14 лет), в то время как средний возраст на момент постановки клинического диагноза составил 3,87 года (варьировал от 2 ч после рождения до 19 лет). Уровни ЩФ в сыворотке крови оказались достоверно снижены у детей с перинатальной (летальной), инфантильной формой в сравнении с легкими формами ГФФ детского возраста и одонтогипофосфатазией; уровни фосфата не отличались, уровни кальция повышены, наоборот, уровни циркулирующего паратиреоидного гормона снижены у пациентов с перинатальной (летальной) и инфантильной ГФФ в сравнении с легкими формами ГФФ детского возраста и одонтогипофосфатазией. Генетический анализ выявил 40 мутаций гена *ALPL* в 31 случае, включая 28 миссенс-мутаций, 9 со сдвигом рамки, 2 сплайс-соединения и 1 регуляторную мутацию. Авторами обнаружено 5 новых мутаций гена *ALPL* (стр.Arg138GlyfsTer27, стр. Leu511Profs\*272); (p.Ala176Val, p.Phe268Leu); (c.297+5G>A). Сложные гетерозиготные мутации гена *ALPL* составили 80,6 % от всех вариантов с большинством мутаций в экзонах 3, 5, 7, 10.

O.S. Glotov et al. (2022) [18] представили характеристику фенотипа и генотипа ГФФ у педиатрических пациентов в российской популяции. Авторами у 225 детей выявлено гетерозиготное носительство причинных вариантов гена *ALPL*. Всего у 27 детей выявлено 2 варианта мутации. В этой группе у 27 детей идентифицировано 28 вариантов мутаций гена *ALPL*, из которых 75,0 % – миссенс, 17,9 % – сдвиг рамки считывания, 3,6 % – варианты сплайсинга и 3,6 % – дубликации. В 39,3 % (11/28) варианты мутации гена оценены патогенными, при этом 2/28 варианта, как вероятно, патогенные, 15/28 с неизвестным клиническим значением. Распространенными вариантами мутаций гена являлись c.571G>A (p.Glu191Lys) и c.1171del (Arg391Valfs\*12) с частотой 48,2 (13/28) и 11 % (3/28) соответственно. Установлено, что частота нонсенс-вариантов мутации гена *ALPL* достоверно выше у больных с перинатальной формой по сравнению с инфантильной и детской формами ГФФ. Количество гомозигот у больных с перинатальной формой достоверно превышало частоту этих генотипов у детей с инфантильной и детской формами. При перинатальной ГФФ у детей остаточная активность ЩФ оказалась достоверно ниже по сравнению с инфантильной и детской формами. Авторы сделали заключение, у пациентов с гетерозиготным и компаунд-гетерозиготным генотипами, в основном миссенс-вариантами мутаций *ALPL*, выше остаточная активность тканенеспецифиче-

ской ЩФ по сравнению с гомозиготными пациентами-носителями нонсенс-вариантов (делеции и дупликации), сплайс-соединения. Авторами установлены различия остаточной активности ЩФ в зависимости от варианта мутации гена *ALPL* [18].

По данным N. Su et al. (2021) [19], у 5 детей – пробандов с ГФФ выявлены варианты мутаций гена *ALPL*: 1) с.346G>A (p.A116T); 2) с.346G>A (p.A116T)/ делеции от с.1097 до с.1099 CCT (p.T366\_S367deli); 3) вставка G от с.1014 до с.1015 (p.H338fs)/с.1446C>A (p.H482Q); 4) с.920C>T (p.R307L); 5) с.883A>G (p.M295V). Обнаружено 3 новых из 6 вариантов мутаций гена *ALPL*.

D.R. Tilden et al. (2020) [20] идентифицировали из 37 пациентов с ГФФ 2 редких варианта мутаций гена *ALPL*: у 20 – p.D294A; у 17 – p.T273M.

S. Wiebe et al. (2021) [7] выявили у детей с инфантильной ГФФ ассоциацию витамин B<sub>6</sub>-зависимых судорог с новыми миссенс-вариантами мутации гена *ALPL* (с.677T > C, p.M226T; с.1112C > T, p.T371I).

L. Martins et al. (2022) [21] установили у пробанда с ГФФ детского возраста с аутосомно-рецессивным типом наследования новую комбинацию гетерозиготных мутаций гена *ALPL* миссенс-вариантов p.Ala33Val и p.Asn47His с фенотипом рахита и одонтогипофосфатазии.

L. Martins et al. (2023) [22] обнаружили новую мутацию гена *ALPL* (NM\_000478.6:с.768G>A; W[TGG]>\*[TGA]) у 36-летней женщины с ГФФ взрослых с фенотипом болей в спине, спонтанных переломов позвоночника, низкой минеральной плотностью костей и потерей постоянных зубов.

J. Jiang et al. (2023) [23] описали у пробанда – мальчика 4 лет с преждевременной потерей молочных зубов фенотип одонтогипофосфатазии и новой комбинации 2 гетерозиготных вариантов мутации гена *ALPL*: с.346G>A (p.Ala116Thr) был унаследован от отца, а с.1563C>G (p.Ser521Arg) от матери. Сибс пробанда – девочка 8 лет, не имеющая никаких симптомов, оказалась гетерозиготным носителем варианта с.346G>A (p.Ala116Thr) *ALPL*. Авторы считают, что вариант мутации с.346G>A является патогенным у пробанда с одонто-фенотипом ГФФ.

X. Mao et al. (2019) [24] при исследовании 4 детей с ГФФ летальной (1), детского возраста (2) и одонтогипофосфатазии (1) идентифицировали 6 вариантов мутации *ALPL*, пять миссенс-мутаций и одну мутацию со сдвигом рамки (с.359G > C: p.G120A и с.1017dupG: p.H340AfsX3), из них 2 новые (с.359G > C в экзоне 5 и с.1017dupG в экзоне 10). У новорожденного с перинатальной формой, манифестирующей респираторным

дистресс-синдромом, низкими минерализацией скелета и активностью ЩФ, обнаружена патогенная гомозиготная (с.359G>C) мутация *ALPL*, ассоциированная с тяжелой формой.

Всемирные молекулярно-генетические исследования представили информацию о более 400 вариантах мутаций гена *ALPL*, обуславливающих широкую вариабельность фенотипической манифестации и тяжести ГФФ у новорожденных, детей и подростков [14–24]. Описание идентифицированных известных, новых и редких вариантов мутаций гена *ALPL* при фенотипических формах ГФФ у детей и взрослых, безусловно, обогатит мировую базу данных.

**Заместительная ферментная терапия ГФФ** препаратом Асфотазой альфа/Asfotase alfa (человеческий рекомбинантный тканенеспецифический химерный Fc-дека-аспартатный гликопротеин щелочной фосфатазы) научно обоснована у педиатрических пациентов с ГФФ вследствие мутации гена *ALPL* [3, 5, 25–27]. Асфотаза альфа – рекомбинантный белок тканенеспецифической ЩФ человека с тропностью к костной ткани, предназначенный для замещения низкой ферментативной активности. Асфотаза альфа включает каталитический домен ЩФ, участок иммуноглобулина IgG человека и минералосвязывающий дека-аспартат, направляющий фермент в костную ткань [3, 5, 25–27].

Препарат Асфотаза альфа применяется с 2015 года для лечения ГФФ у педиатрических пациентов в 40 странах. С 2021 года за счет средств учрежденного Министерством здравоохранения Российской Федерации Фонда «Круг Добра», председатель правления фонда – протоиерей Александр Ткаченко, осуществляется лечение больных детей с ГФФ. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями препарат, выпускаемый в одноразовых флаконах в дозировках: 40 мг в 1 мл, 100 мг в 1 мл, вводится новорожденным и грудным детям, подросткам с ГФФ подкожно 6 раз в неделю из расчета 1 мг/кг или 2 мг/кг 3 раза в неделю. Препарат можно вводить подкожно в плечо, бедро или живот [3, 5, 25–27].

**Исследования эффективности заместительной ферментной терапии**

M.P. Whyte (2017) [26] отметил безопасность и эффективность заместительной энзимотерапии Асфотазой альфа у новорожденных, младенцев и детей с тяжелым течением ГФФ, указав на ряд проблем, связанных с диагностикой, прогнозированием течения и обеспечением лечения.

H. Rougier et al. (2018) [27] описали доношенного новорожденного мальчика (масса тела 2770,

длина 46,8 см), у которого диагностирована перинатальная тяжелая ГФФ с низкой минерализацией костей грудной клетки и тяжелой легочной гипоплазией, дыхательной недостаточностью, что потребовало трахеостомии и инвазивной вентиляции в течение 8 мес. Начатая у новорожденного с ГФФ терапия Асфотазой альфа дала эффект. Ребенка отключили от ИВЛ в возрасте 41 нед. В катамнезе 30 мес у ребенка в результате терапии отмечено улучшение респираторного статуса, однако, гиперкальциемия, краниосиностоз, нефрокальциноз, мышечная гипотония и белково-энергетическая недостаточность, связанные с тяжелой формой, сохранялись.

М.Р. Whyte et al. (2019) [28] у 9 детей в возрасте 3 лет и менее с тяжелой перинатальной и детской ГФФ представили результаты оценки эффективности лечения препаратом Асфотаз альфа (1 мг/кг три раза в неделю подкожно, при необходимости довели дозу до 3 мг/кг три раза в неделю). Из 11 пациентов 9 получали Асфотаз альфа длительностью не менее 6 лет и завершили исследование, а четверо получали лечение более 7 лет. Ни один пациент, завершивший исследование, не нуждался в респираторной поддержке после 4-го года лечения Асфотазой альфа. Нежелательные эффекты, связанные с терапией препаратом Асфотаз альфа, выявлены у пациентов в 27% (умеренные кожные реакции в месте инъекции, ухудшение уже имеющегося краниосиностоза). У пациентов с перинатальной и инфантильной ГФФ, получавших препарат Асфотаз альфа в течение 7 лет, наблюдалось раннее устойчивое улучшение минерализации скелета. В результате лечения препаратом Асфотаз альфа у детей отмечено повышение роста, улучшение дыхательной, когнитивной и двигательной функции.

С.Е. Hofmann (2019) [29] у 69 детей [средний возраст: 16,0 (от 0,02 до 72) мес] с тяжелой ГФФ проводили терапию Асфотазой альфа 2 мг/кг три раза в неделю или 1 мг/кг шесть раз в неделю подкожно. Оценка показателей эффективности: рентгенографическая картина изменений костей [от -3 (тяжелое ухудшение) до +3 (полное/почти полное заживление)], респираторный статус, рост и безопасность. Авторы констатировали в течение лечения 2,3 года (от 0,02 до 5,8 года) значительное улучшение рентгенологических показателей на 6-м месяце [+2,0 (-1,7, +3,0)]; на 1-м году [+2,0 (-2,3, +3,0)] и на последней оценке у всех [+2,3 (-2,7, +3,0);  $p < 0,0001$ ]. Из 24 детей с ГФФ, находившихся на респираторной поддержке, 11 (46%) больше не требовалась, у всех отмечено увеличение показателей роста/массы тела. Летальный

исход констатирован у 9 (13%) детей. Нежелательный эффект терапии проявлялся лихорадкой. Лечение препаратом Асфотаз альфа оказалось эффективным у 50 (72%) из 69 пациентов, без эффекта – у 19 (28%) с тяжелой формой ГФФ.

Y. Sugiyama et al. (2022) [30] показали результаты лечения Асфотазой альфа из 10 у 9 пациентов с ГФФ, средний возраст – 11,0 лет (7,6–12,5 лет), из них 6 мальчиков. У 10 детей диагностированы перинатальная тяжелая с дыхательной недостаточностью (1) и доброкачественная (2), мягкая детская (7) формы ГФФ с низкой активностью ЩФ в сыворотке крови. У 10 у детей выявлены боли в костях (5), низкорослость, рахит (5), преждевременное выпадение молочных зубов (3), двусторонний нефрокальциноз (2). Генетический анализ обнаружил варианты мутаций гена *ALPL* у одного из 10 детей с.613G>A (p.Ala205Thr) и с.1559delT (p.Leu520fs); у одного с.984\_986delCTT (p.Phe327del); у одного с.526G>A (p.Ala176Thr) и с.920C>T (p.Pro307Leu); у пяти с.1559delT (p.Leu520fs); у двоих с нефрокальцинозом: с.979T>C (p.Phe327Leu) и с.1559delT (p.Leu520fs); с.568\_570delAAC (p.Asn190del) и с.979T>C (p.Phe327Leu), соответственно, у восьми – выявлена компаундная гетерозиготность. В результате лечения у 9 детей с ГФФ отмечено улучшение ростовых и рентгенологических показателей, результатов теста с 6-минутной ходьбой, у одного – исчезновение кальцификатов почек. Авторы обосновывают терапию Асфотазой Альфа как при тяжелых, так и легких формах ГФФ у детей.

T. Akiyama et al. (2018) [31] исследовали сывороточные уровни пиридоксаль-5'-фосфата, пиридоксаль, 4-пиридоксовой кислоты в качестве диагностического маркера и индикатора эффективности заместительной ферментной терапии у 20 пациентов с ГФФ. До лечения концентрация пиридоксаль-5'-фосфата, соотношение пиридоксаль-5'-фосфата и пиридоксаль были повышены. В результате терапии Асфотазой альфа отмечено снижение концентрации пиридоксаль-5'-фосфата и соотношения пиридоксаль-5'-фосфата и пиридоксаль в крови, а концентрация фосфоэтаноламина в моче не возвращалась к нормальному уровню у большинства пациентов.

S.A. Bowden, B.H. Adler (2018) [32] описали результат терапии Асфотазой альфа, начатой у 15-летнего мальчика с тяжелой детской ГФФ. Манифестация ГФФ – в возрасте 2 года с костных болей, переломов нижних конечностей и преждевременной потерей зубов. Выявлены низкая активность ЩФ, повышенный уровень пиридоксаль-5'-фосфата в сыворотке и фосфоэтаноламина в моче.

Ребенок перенес 16 ортопедических операций, ходил с тростью. Терапия Асфотазой альфа 2 мг/кг подкожно 3 раза в неделю дала эффект: уже через 3 мес самостоятельно стал ходить без трости, исчезли костные боли, через 12 мес скорость роста составила 9,5 см/год, улучшились рентгенологические данные и качество жизни.

R.J. Schroth et al. (2021) [33] привели особенности развития и потери молочных/постоянных зубов у 11 детей (7 девочек, 4 мальчика) в возрасте до 5 лет с инфантильной ГФФ, включенных в открытое клиническое исследование эффективности терапии Асфотазой альфа. 5 детей, получающих терапию с младенческого возраста (средний возраст –  $3,0 \pm 2,3$  мес), потеряли значительно меньше зубов, чем 6 детей дошкольного возраста (средний возраст –  $52,5 \pm 11,3$  мес), которые начали получать терапию Асфотазой альфа. Авторы считают, что потери молочных/постоянных зубов у детей с инфантильной формой ГФФ можно предотвратить при рано начатом лечении Асфотазой альфа.

Длительная терапия Асфотазой альфа детей с перинатальной, инфантильной и детской формами ГФФ улучшает легочную функцию, гомеостаз кальция и минерализацию скелета, уменьшает рахитические проявления, увеличивает показатели роста, двигательную активность, улучшает качество жизни [3, 5, 25–34].

В течение 5 лет наблюдения P.S. Kishnani et al. (2019) [34] показана эффективность и безопасность терапии Асфотазой альфа у подростков с педиатрическим дебютом и взрослых пациентов (13–66 лет) с ГФФ. Лечение Асфотазой альфа привело к нормализации уровней тканенеспецифической ЩФ, улучшению общей двигательной функции, мышечной силы, снижению функциональной нетрудоспособности.

Приведенные данные литературы свидетельствуют о эффективности лечения Асфотазой альфа легких и тяжелых всех форм ГФФ у новорожденных и детей, подростков и взрослых с манифестацией характерного фенотипа в детском возрасте [26–34]. Рекомендации по контролю лечения препаратом Асфотазой альфа у пациентов с ГФФ представлены в публикациях [3, 5, 25–34]. Дифференциальную диагностику ГФФ проводят с заболеваниями, сопровождающимися низким уровнем активности ЩФ [35, 36].

В отечественной литературе приведены особенности клинического фенотипа у детей с ГФФ вследствие мутации гена *ALPL*, получающих и не получающих заместительную ферментную терапию препаратом Асфотазой альфа [36–40].

## Показания к заместительной ферментной терапии у детей с ГФФ

Анализ литературы показал, терапия препаратом Асфотазой альфа обоснована при всех формах и вариантах тяжести ГФФ у детей.

Терапия препаратом Асфотазой альфа назначается новорожденным и грудным детям с мутацией гена *ALPL* с фенотипом перинатальной (тяжелой) и инфантильной ГФФ ( $V_{\text{д}}$ -зависимые судороги, гипоминерализация скелета, костей грудной клетки, гипоплазия легких, дыхательная недостаточность, рахитические деформации) [3, 5, 25–34].

При тяжелой детской форме ГФФ терапия препаратом Асфотазой альфа обоснована педиатрическим пациентам с задержкой сроков к началу самостоятельной ходьбы, рахитическими деформациями скелета и низким ростом, нарушением походки, болями в костях и суставах, сниженной для возраста минерализацией скелета, не обусловленными травмой переломами костей, преждевременной потерей молочных (резцов) и постоянных зубов [5, 25–34]. Терапия препаратом Асфотазой альфа проводится при тяжелых и легких формах ГФФ у детей [30].

Пациентам с подтвержденным диагнозом ГФФ при наличии скелетных проявлений и дебютом в перинатальный период, детском возрасте показано проведение ферментной заместительной терапии Асфотазой альфа [3]. Терапия Асфотазой альфа обоснована подросткам и взрослым пациентам с манифестацией ГФФ в детском возрасте [33, 34, 37].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пробанд – мальчик в 1 год 6 мес поступил в нефрологическое отделение клиники университета с диагнозом гипофосфатемический рахит. Жалобы матери при поступлении на О-образную деформацию нижних конечностей, «утиную походку» у ребенка. Из анамнеза установлено, что ребенок от 2-го брака (рис. 1), 3-й беременности, 2-х родов путем кесарева сечения, масса тела при рождении 3380, длина 52 см. Период новорожденности и грудного возраста протекал без особенностей. Грудное вскармливание – с рождения до 1 года 6 мес. Прорезывание временных молочных зубов с 7 мес. Вакцинация проведена согласно календарю прививок. Сибс пробанда – девочка от 1-го брака, в возрасте 11 лет рост 134 см, масса тела 27 кг, активность ЩФ в крови 208 ЕД/мл. Девочка занимается гимнастикой. У матери пробанда с раннего возраста выявлены рахитическая О-образная деформация правой нижней конечности, грудной клетки, низкорослость, установлен диагноз гипофосфатемический рахит, ей в возрасте от 8 до 13

лет проведены поэтапно 5 хирургических ортопедических операций. У матери пробанда установлены рост 125 см, масса тела 35 кг, Х-образная деформация нижних конечностей, низкая активность ЩФ 46–47 ЕД/л. Гипофосфатемии и гипокальциемии не выявлено. Фрагмент родословной семьи пробанда представлен на рисунке.

Анамнез заболевания: пробанд в 1 год начал самостоятельно ходить, через несколько месяцев родители отметили О-образную деформацию нижних конечностей. При обследовании в отделении по месту жительства установлена варусная деформация нижних конечностей. Проводилась терапия холекальциферолом по 3.000 МЕ/сут.

В 1 год 6 мес поступил в отделение нефрологии клиники с диагнозом направления гипофосфатемический рахит. У пробанда в возрасте 1 года 6 мес снижены – рост 75 см, масса тела 11 кг. У пробанда при клинко-рентгенологическом исследовании диагностированы рахитические изменения, двусторонняя варусно-торсионная деформация бедра и голени, двусторонняя соха vara, гипоплазия надколенника справа. Ортопедом предположена эпифизарная дисплазия. Ребенок самостоятельно сидел, ходил и бегал. Патологии молочных зубов не выявлено. У ребенка в 1 год 6 мес обнаружена низкая активность ЩФ трижды (46–49 ЕД/л) при отсутствии гипофосфатемии, фосфатурии, гипокальциемии, гиперкальциурии, нефрокальциноза. В сыворотке крови уровни кальция – 2,51–2,5 ммоль/л, фосфора – 1,72–1,86 ммоль/л, 25(OH)D<sub>3</sub> – 79 нг/мл, паратиреоидного гормона – 10,3 пг/мл. По особенностям фенотипа (рахитические изменения после 1 года, низкая активность ЩФ) у ребенка обоснован диагноз гипофосфатазия детского возраста (доброкачественная), а диагноз гипофосфатемический рахит, с которым ранее наблюдался ребенок, был снят и верифицирован в связи с обнаружением мутации гена *ALPL*. При проведении молекулярно-генетического исследования методом секвенирования по Сэнгеру, по горячей линии в Медико-генетическом центре (Москва), идентифицирован патогенный вариант гетерозиготной мутации в 8-м экзоне гена *ALPL* c.815G>T (chr1:21896820G>T; NM\_000478.6;rs781272386), приводящий к аминокислотному варианту p.r 272I.

Пациенту в 1 год 8 мес установлен диагноз клинический, основной: гипофосфатазия детского возраста вследствие мутации гена *ALPL* c.815G>T (chr1:21896820 G>T; NM\_000478.6;rs781272386). Ребенку обоснована заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа, которую он получает более

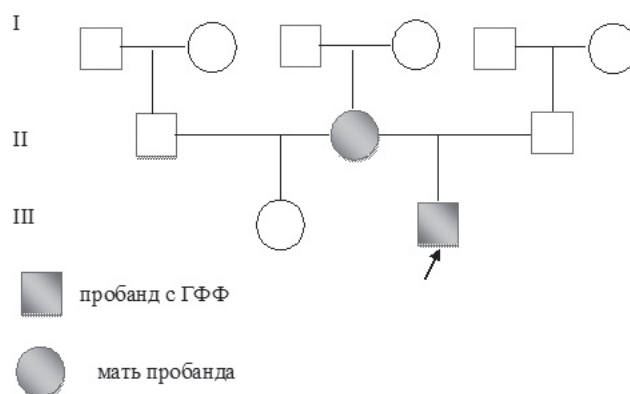


Рисунок. Родословная семьи пробанда с гипофосфатазией вследствие мутации гена *ALPL*.

Figure. Pedigree of the proband with hypophosphatasia due to mutation of the *ALPL* gene.

8 мес. В результате лечения отмечены повышение двигательной активности, прибавка роста 81 см (+6 см) и массы тела 13 кг (+2 кг).

В связи с тем, что у пробанда идентифицирован патогенный вариант мутации гена *ALPL*, а у матери пробанда, наблюдавшейся в детстве с диагнозом гипофосфатемический рахит и перенесшей 5 ортопедических операций, выявлены низкорослость и низкая активность ЩФ в сыворотке крови, поэтому с целью верификации диагноза матери и сибсу пробанда проводится молекулярно-генетическое исследование.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы описали пробанда с ГФФ детского возраста вследствие гетерозиготной мутации гена *ALPL* с клинической манифестацией рахита после 1 года. Обнаружен ранее описанный патогенный вариант мутации.

По данным портала «HPP GENE VARIANT REGISTRATION PORTAL» [14], этот вариант мутации в 8-м экзоне гена *ALPL* является патогенным. О.С. Готовым и соавт. (2022) [18] представлены характеристика фенотипа и генотипа ГФФ у педиатрических пациентов в российской популяции, наиболее распространенные варианты мутации гена *ALPL* c.571G>A (p.Glu191Lys) и c.1171del (Arg391Valfs12). Внутрисемейная гетерогенность клинического фенотипа ГФФ обусловлена различными гомозиготными и гетерозиготными вариантами мутаций в 12 экзонах гена *ALPL* [5, 14–25].

Особенностью семейного случая является то, что у пробанда и матери были выявлены в раннем детском возрасте идентичные рахитические деформации нижних конечностей, но снижение активности ЩФ зарегистрировано у ребенка в возрасте 1 года 6 лет, а у матери только в 35 лет. Диагноз ГФФ вследствие мутации гена *ALPL* пробанду установлен в 1 год 8 мес по результатам

молекулярно-генетического исследования, проводится заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные литературы свидетельствуют, что в результате всемирных молекулярно-генетических исследований получены новые данные о фенотипических особенностях манифестации и тяжести течения орфанной болезни ГФФ в зависимости от вариантов мутаций гена *ALPL* у педиатрических пациентов. Доказана безопасность и эффективность заместительной ферментной терапии препаратом Асфотаза альфа у детей с перинатальной (летальной, доброкачественной), инфантильной детского возраста и одонтоформами ГФФ.

Препарат Асфотаза альфа нашел широкое применение для лечения ГФФ у педиатрических пациентов с 2015 года. В нашей стране молекулярно-генетическая диагностика и заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа осуществляются детям с ГФФ с 2021 года за счет средств Фонда «Круг Добра», учредитель фонда – Министерство здравоохранения Российской Федерации.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. OMIM/[https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix\\_sort+desc&search=hypophosphatasia+\(ссылка активна 01.08. 2023\)](https://www.omim.org/search?index=entry&start=1&limit=10&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&search=hypophosphatasia+(ссылка активна 01.08. 2023))
2. Hypophosphatasie ©Orphanet 2023 [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=162&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=436&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=ORPHA&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease\\_Search\\_Simple \(ссылка активна 01.08. 2023\)](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=162&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=436&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hypophosphatasia&title=Hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple (ссылка активна 01.08. 2023))
3. Клинические рекомендации: Гипофосфатазия. 2023 (ссылка активна 01.08. 2023)
4. Clinical recommendations: Hypophosphatasia. 2023 [https://ск.minzdrav.gov.ru/recommend/770\\_1 \(link is active 01.08. 2023\)](https://ск.minzdrav.gov.ru/recommend/770_1 (link is active 01.08. 2023))
5. Whyte MP, Zhang F, Wenkert D et al. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone* 2015;75: 229–39. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.02.
6. Nunes ME. Hypophosphatasia. 2007. Nov 20 [Updated 2023. Mar30]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *Gene Reviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2023. PMID: 20301329 Available from: <https://www.ncbi.nlm.gov/books/NBK1150/>
7. Whyte MP, Leung E, Wilcox WR, et al. Study 011-10 Investigators. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *J Pediatr* 2019; 209: 116–124.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049.
8. Wiebe S, Suchet I, Lemire EG. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T > C, p.M226T; c.1112C > T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007;40(6): 1655–1661. doi: 10.1016/j.bone.2007.01.020
9. Whyte MP, May JD, McAlister WH et al. Vitamin B6 deficiency with normal plasma levels of pyridoxal 5'-phosphate in perinatal hypophosphatasia. *Bone* 2021;150:116007. doi: 10.1016/j.bone.2021.116007
10. Bacchetta J. Renal impairment in hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017;24:5S93-5S95. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30023-X
11. Reis FS, Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood. *Arch Endocrinol Metab* 2023;25;67(5):e000626. doi: 10.20945/2359-3997000000626. PMID: 37249457
12. Fenn JS, Lorde N, Ward JM, Borovickova I. Hypophosphatasia. *J Clin Pathol* 2021;74(10):635–640. doi:10.1136/jclinpath-2021-207426. PMID:33931563
13. Taketani T. Neurological Symptoms of Hypophosphatasia. *Subcell Biochem*. 2015;76:309–322. doi: 10.1007/978-94-017-7197-9\_14. PMID: 26219717
14. Pierpont EI, Simmons JH, Spurlock KJ, Shanley R, Sarafoglou KM. Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life. *Orphanet J Rare Dis* 2021 12; 16(1):80. doi: 10.1186/s13023-021-01722-7
15. HPP GENE VARIANT REGISTRATION PORTAL: The aim of this study is to reclassify VUS into either pathogenic or benign ALPL variants, establish and maintain a publicly accessible HPP gene variant database. <https://alplmutationdatabase.JKU.at/ July 07, 2023>
16. Högler W, Langman C, Gomes da Silva H et al. Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:80. doi.org/10.1186/s12891-0192420
17. Vogt M, Girschick H, Schweitzer T et al. Pediatric hypophosphatasia: lessons learned from a retrospective single-center chart review of 50 children. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 212. doi.org/10.1186/s13023-020-01500-x
18. Liu M, Liu M, Liang X, Wu D, Li W, Su C, Cao B, Chen J, Gong C. Clinical and genetic characteristics of hypophosphatasia in Chinese children. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):159. doi: 10.1186/s13023-021-01798-1
19. Glotov OS, Savostyanov KV, Nagornova TS, Chernov AN, Fedyakov MA, Raspopova AN, Krasnoukhov KN, Danilov LG, Moiseeva NV, Kalinin RS, Tsai VV, Eismont YA, Voinova VY, Vitebskaya AV, Gurkina EY, Kuzenkova LM, Sosnina IB, Pushkov AA, Zhanin IS, Zakharova EY. Clinical and Genetic Characteristics of Pediatric Patients with hypophosphatasia in the Russian Population. *Int J Mol Sci* 2022;23(21):12976. doi: 10.3390/ijms232112976
20. Su N, Zhu M, Cheng X, Xu K, Kocijan R, Zhang H. Six *ALPL* gene variants in five children with hypophosphatasia. *Ann Transl Med* 2021;9(10):888. doi: 10.21037/atm-21-2096
21. Tilden DR, Sheehan JH, Newman JH et al. Phenotypic Profiling in Subjects Heterozygous for 1 of 2 Rare Variants in the Hypophosphatasia Gene (*ALPL*). *J Endocr Soc* 2020;4(8):bvaa 084. doi: 10.1210/jendso/bvaa084
22. Martins L, Lessa LGF, Ali TM, Lazar M, Kim CA, Kantovitz KR, Santamaria MP, Araújo CF, Ramos CJ, Foster BL, Franco JFS, Bertola D, Nociti FH Jr. Childhood Hypophosphatasia Associated with a Novel Biallelic *ALPL* Variant at the TNSALP Dimer Interface. *Int J Mol Sci* 2022; 24(1):282. doi: 10.3390/ijms24010282
23. Martins L, Dos Santos EL, de Almeida AB, Machado RA, Lyrio AM et al. A novel de novo heterozygous *ALPL* nonsense mutation associated with adult hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2020;31(11):2251–2257. doi: 10.1007/s00198-020-05490-1
24. Jiang J, Li H, Kong H, Zeng X, Gou L, Xu J.J. Odontohypophosphatasia caused by a novel combination of two heterozygous variants: a case report. *Clin Pediatr Dent* 2023;47(4):111–115. doi: 10.22514/jocpd.2023.041. PMID: 37408354
25. Mao X, Liu S, Lin Y et al. Two novel mutations in the *ALPL* gene of unrelated Chinese children with Hypophosphatasia: case reports and literature review. *BMC Pediatr* 2019 25;19(1):456. doi: 10.1186/s12887-019-1800-4
26. Bianchi ML, Vai S. Alkaline Phosphatase Replacement Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2019;1148:201–232. doi:10.1007/978-981-13-7709-9\_10. PMID: 3148250
27. Whyte MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res* 2017; 32(4):667–675. doi:10.1002/jbmr
28. Rougier H., Desrumaux A, Bouchon N, Wroblewski I, Pin I, Nugues F, Mornet E, Baujat G. Enzyme-replacement therapy in perinatal hypophosphatasia: Case report and review of the literature. *Archives de Pédiatrie* 2018;25(7):442–447. doi.org/10.1016/j.arcped.2018.08.002

28. Whyte MP, Simmons JH, Moseley S, K P Fujita et al. Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(2):93–105. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30307-3

29. Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J et al. Efficacy and safety of Asfotase Alfa in infants and young children with Hypophosphatasia: a phase 2 open-label study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(7):2735–2747. doi.org/10.1210/je.2018-02335

30. Sugiyama Yu, Watanabe T, Tajika M, Matsuhashi T, Shimur et al. Japanese single-center experience in the study of the efficacy and safety of asfotase alfa in hypophosphatasia in children. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):78. doi: 10.1186/s13023-022-02230-y. PMID: 35197081

31. Akiyama T, Kubota T, Ozono K et al. Pyridoxal 5'-phosphate and related metabolites in hypophosphatasia: Effects of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2018; 125(1–2):174–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.006

32. Bowden SA, Adler BH. Asfotase alfa treatment for 1 year in a 16 year-old male with severe childhood hypophosphatasia. *Osteoporos Int* 2018;29(2):511–515. doi: 10.1007/s00198-017-4267-x. PMID: 29046930

33. Schroth RJ, Long C, Lee VHK, Alai-Towfigh H, Rockman-Greenberg C Dental outcomes for children receiving asfotase alfa for hypophosphatasia. *Bone* 2021; 152:116089. doi: 10.1016/j.bone.2021.116089. PMID: 34175501

34. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019;121:149–162. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.011.

35. Савенкова НД, Левиашвили ЖГ, Андреева ЭА, Семенова ОА, Папаян КА. *Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей. В: Н.Д. Савенкова, ред. «Левша. Санкт-Петербург»* 2020; 440

Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Andreeva EA, Semenova OA, Papayan KA. *Hereditary kidney disease in children. Guide for doctors. In: Savenkova N.D., eds. «Levsha. Saint Petersburg» Saint- Petersburg* 2020; 440 (in Russ)

36. Левиашвили ЖГ, Савенкова Н.Д. Клинический фенотип, диагностика, стратегия терапии гипофосфатазии вследствие мутаций гена *ALPL* у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2021;25(6):16–26

Leviashvili ZG, Savenkova ND. Clinical phenotype, diagnostics, strategy of hypophosphatasia therapy due to *ALPL* gene mutations in pediatric and adult patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(6):16–26. (in Russ). doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-6-16-26

37. Калинин НЮ, Голоунина ОО, Гребенникова ТА и др. Опыт клинического применения асфотазы альфа у молодого пациента с детской формой гипофосфатазии. *Остеопороз и остеопатии* 2019;22(1):24–29

Kalinenko NYu, Golounina OO, Grebennikova TA et al. Clinical application experience of asfotase alfa for a young patient with childhood hypophosphatasia. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2019;22(1):24–29. (in Russ). doi: https://doi.org/10.14341/os-10136

38. Бойков СА, Черняк ИЮ, Шатохина НС и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. *Росс журн. здоровья женщины и ребенка* 2020;3(2):136–141

Boykov SA, Chernyak IYu, Shatokhina NS et al. Hypophosphatasia in children. Tree faces of one disease. *Russ j of woman and child health* 2020;3(2):136–141. (in Russ). doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141

39. Родионова СС, Захарова ЕЮ, Буклемишев ЮВ и др. Гипофосфатазия у взрослых: клинические случаи и обзор литературы. *Остеопороз и остеопатии* 2015; 18(2): 25–28

Rodionova SS, Zakharova EYu, Buklemishev YuV et al. Hypophosphatasia in adults: clinical cases and literature review. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2015;18(2): 25–28. (in Russ). doi.org/10.14341/os-2015225-28

40. Храмова ЕБ, Левитина ЕВ, Романенко ЕС и др. Гипофосфатазия: как заподозрить заболевание у ребенка? Клинические наблюдения. *Доктор.Ру* 2020;19(3):35–39

Khramova EB, Levitina EV, Romanenko ES et al. Hypophosphatasia: how to suspect the disease in paediatric patients? Clinical observation. *Doctor.Ru* 2020;19(3):35–39. (in Russ). doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-35-39

#### Сведения об авторах:

Проф. Савенкова Надежда Дмитриевна, д-р мед. наук 94100, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, заведующая. Тел.: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Проф. Левиашвили Жанна Гавриловна, д-р мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии, профессор. Тел.: (812)4165266; E-mail: Jannalevi@gmail.com, ORCID ID 0000-0002-588

Барсукова Вера Николаевна

194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, нефрологическое отделение клиники университета, врач-педиатр-нефролог педиатрического отделения №1. Тел.: (812)4165301; E-mail: barsukova-med@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-5412-1594

#### About the authors:

Prof. Nadezhda D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Phone: (812)4165286; E-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9415-4785

Prof. Leviashvili Zhanna G., MD, PhD, DMedSci

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

Vera N. Barsukova, MD

194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Nephrology of the University Clinic–pediatrician, nephrologists. Phone:(812)4165266; E-mail: barsukova-med@yandex.ru, ORCID ID 0000-0002-5412-1594

**Вклад авторов:** Савенкова Н.Д. – концепция, анализ литературы, написание обзора, клинического наблюдения, научное редактирование; Левиашвили Ж.Г. – концепция, анализ литературы, написание обзора и клинического наблюдения; Барсукова В.Н. – ведение пациента, написание клинического наблюдения.

**Authors contribution:** concept, literature analysis, reviews writing and a case report, data analysis, scientific editing – Nadezhda D. Savenkova; literature analysis, reviews writing and a case report – Zhanna G. Leviashvili; patient management and a case report – Vera N. Barsukova.

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

Статья поступила в редакцию 05.07.2023;  
одобрена после рецензирования 05.09.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 05.07.2023;  
approved after reviewing 05.09.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

© К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, Ф.А. Юсупов, 2023  
УДК 616.61-092 : 616.155.34-08 : 612.216.2

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-22-33

EDN: RGNTEY

## НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ (НВЛ) ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ВОЗМОЖНОСТИ НВЛ-РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

*Кубаныч Авенрович Айтбаев<sup>1</sup>, Илхом Торобекович Муркамилов<sup>2</sup>,  
Виктор Викторович Фомин<sup>3</sup>, Жамила Абдилалимовна Муркамилова<sup>4</sup>,  
Фуркат Абдулахатович Юсупов<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Отдел патологической физиологии, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, г. Бишкек, Кыргызстан;

<sup>2</sup> кафедра факультетской терапии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан;

<sup>2,4</sup> кафедра терапии №2, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан;

<sup>3</sup> кафедра факультетской терапии №1, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>5</sup> кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

<sup>1</sup> kaitbaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

<sup>2</sup> murkamilov.i@mail.ru, <https://orcid.org/CID:0000-0001-8513-9279>

<sup>3</sup> fomin@mma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

<sup>4</sup> murkamilovazh.t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

<sup>5</sup> furcat\_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

### РЕФЕРАТ

Чрезмерные неконтролируемые воспалительные и иммунные реакции часто приводят к развитию острых и хронических форм повреждения различных органов, в том числе и почек. Нейтрофилы – это клетки врожденной иммунной системы, которые являются первыми клеточными эффекторами в защите хозяина от множества патогенов, включая бактерии, грибы и простейшие. Как наиболее многочисленные лейкоциты, присутствующие в крови человека, нейтрофилы рано мигрируют в очаги воспаления или повреждения тканей, где играют значительную роль в развитии воспаления, рекрутировании иммунных клеток, удалении патогенов и восстановлении тканей. Нейтрофилы, кроме того, продуцируют провоспалительные цитокины и высвобождают в процессе, названном нетоз, сетчатые структуры, состоящие из ДНК и гранулярных белков, известные как нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ). НВЛ потенциально токсичны, способствуют активации аутоиммунных процессов, повреждению эндотелия сосудов, следовательно повреждению клубочков и формированию фиброза почек. Данные многочисленных исследований показывают, что дисбаланс между продукцией и клиренсом НВЛ пагубно сказывается на функционировании почек. Следовательно, стратегии, направленные на модуляцию процессов, связанных с НВЛ, могут иметь благоприятное прогностическое значение. В обзоре обсуждается роль нетоза в патогенезе заболеваний почек, приведены ассоциированные с НВЛ механизмы повреждения тканей и терапевтические возможности НВЛ-регулирующей терапии.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, аутоиммунитет, васкулит, нейтрофилы, нетоз, нейтрофильные внеклеточные ловушки, хроническая болезнь почек

**Для цитирования:** Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) при заболеваниях почек: роль в патогенезе и возможности НВЛ-регулирующей терапии. *Нефрология* 2023;27 (4):22-33. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-22-33. EDN: RGNTEY

## NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS (NETs) IN KIDNEY DISEASE: ROLE IN PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF NET REGULATORY THERAPY

*Kubanych A. Aitbaev<sup>1</sup>, Ilkhom T. Murkamilov<sup>2</sup>, Viktor V. Fomin<sup>3</sup>,  
Zhamila A. Murkamilova<sup>4</sup>, Furkat A. Yusupov<sup>5</sup>*

<sup>1</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>2</sup> Department of Faculty Therapy, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>2,4</sup> Department of Therapy №. 2, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>3</sup> Department of Faculty Therapy №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>5</sup> Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

<sup>1</sup> kaitbaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X><sup>2</sup> murkamilov.i@mail.ru, <https://orcid.org/CID:0000-0001-8513-9279><sup>3</sup> fomin@mma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417><sup>4</sup> murkamilovazh.t@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433><sup>5</sup> furcat\_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

## ABSTRACT

Excessive uncontrolled inflammatory and immune reactions often lead to the development of acute and chronic forms of damage to various organs, including the kidneys. Neutrophils are the cells of the innate immune system, which are the first cellular effectors in protecting the host from a variety of pathogens, including bacteria, fungi and protozoa. As the most numerous leukocytes present in human blood, neutrophils migrate early to the foci of inflammation or tissue damage, where they play a significant role in the development of inflammation, recruitment of immune cells, removal of pathogens and tissue repair. Neutrophils also produce pro-inflammatory cytokines and release, in a process called netosis, a network of DNA and granular proteins known as neutrophil extracellular traps (NETs). NETs are potentially toxic, contribute to glomerular damage, activate autoimmune processes, cause vascular damage, and promote renal fibrosis. Numerous studies show that an imbalance between NET production and clearance is detrimental to kidney function. Therefore, strategies aimed at modulating the processes associated with NET may have a favorable prognostic effect. The review discusses the role of the netosis in the pathogenesis of kidney diseases, describes the mechanisms of tissue damage associated with NET, and the therapeutic potential of NET regulatory therapy.

**Keywords:** acute kidney injury, autoimmunity, vasculitis, neutrophils, netosis, neutrophil extracellular traps, chronic kidney disease

**For citation:** Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Yusupov F.A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Kidney Disease: Role in Pathogenesis and Possibilities of NET Regulatory Therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):22-33. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-22-33. EDN: RGNTY

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания почек и иммунная система неразрывно связаны между собой. Почки часто являются мишенью для иммунных реакций, которые способствуют развитию острого повреждения и острой/хронической болезни почек [1, 2]. Иммунопатологические механизмы, участвующие в развитии заболеваний почек, разнообразны и включают рекрутирование иммунных клеток, продукцию аутоантител, образование иммунных комплексов, нарушение регуляции медиаторов воспаления и иммунодефицит [1, 3]. Кроме того, активация процессов восстановления тканей после иммуноопосредованного повреждения может привести к развитию фиброза и, в конечном итоге, почечной недостаточности [4]. Результаты фундаментальных и клинических исследований подчеркивают важность таких клеток врожденного иммунитета, как нейтрофилы, в патогенезе и прогрессировании почечных заболеваний.

Нейтрофилы являются первыми клеточными эффекторами, которые привлекаются к участкам инфекции и повреждения тканей, где играют значительную роль в развитии воспаления, рекрутировании иммунных клеток, удалении патогенов и восстановлении тканей. Нейтрофилы выполняют свои функции посредством четырех основных механизмов, таких как фагоцитоз, дегрануляция, продукция цитокинов и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [5]. Успешная защита хозяина требует эффективной активации нейтрофилов, которая в случае неинфекционно-

го воспаления запускается сигналами опасности, известными как молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMP, damage-associated molecular patterns). Врожденная иммунная система распознает DAMP после их высвобождения из поврежденных клеток или из-за химических и протеолитических модификаций, вторичных по отношению к повреждению ткани. В почках инфильтрация нейтрофилов и DAMPs, выделяемых некротическими почечными клетками, усиливает внутрипочечное воспаление и повреждение тканей [6]. DAMPs также усиливают повреждение канальцев, стимулируя рецепторы нейтрофилов и способствуя, тем самым, активации фермента пептидил аргинин деиминазы 4 (PAD4, peptidyl arginine deiminase), деконденсации хроматина и образованию НВЛ [7]. В свою очередь, НВЛ являются источником аутоантигенов, которые индуцируют выработку антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) [8]. В этом обзоре будут суммированы текущие знания относительно НВЛ-ассоциированных механизмов повреждения тканей при возникновении и прогрессировании заболеваний почек.

### Нейтрофильные внеклеточные ловушки

НВЛ представляют собой сетчатые внеклеточные структуры, состоящие из ДНК, гистонов и белков, происходящих из внутриклеточных полиморфно-ядерных гранул нейтрофилов [5]. Эти структуры локально концентрируют иммунные эффекторы и помогают сдерживать рас-

пространение патогенов. Вот некоторые из этих молекулярных эффекторов, вносящих вклад в микробицидный потенциал NET: эластаза нейтрофилов (NE, neutrophil elastase), миелопероксидаза (MPO, myeloperoxidase), катепсин G, лактоферрин, пентаксин 3, желатиназа, протеиназа 3 (PR3, proteinase 3) и пептидогликан-связывающие белки [9]. NE и катепсин G могут также обрабатывать интерлейкин-1 и интерлейкин-36, тем самым подчеркивая роль НВЛ в активации цитокинов и воспалении [10].

Существенными последовательными изменениями, предшествующими высвобождению НВЛ во внеклеточное пространство, являются: разрушение ядерной мембраны, деконденсация цитоплазматического хроматина и разрыв плазматической мембраны [5]. В этом сценарии НВЛ возникают из умирающих нейтрофилов посредством нетоза – механизма гибели клеток, который отличается от апоптоза и некроза [11]. При суицидном нетозе гибель клеток является следствием высвобождения НВЛ. Однако другой путь, известный как витальный нетоз, может приводить к образованию НВЛ, сохраняя при этом жизнеспособность клеток [12]. Тип нетоза, которому подвергаются нейтрофилы, во многом зависит от молекулярной природы стимулов [13]. Недавний протеомный анализ показал, что стимуляция нейтрофилов форбол 12-миристат 13-ацетатом (PMA, phorbol 12-myristate 13-acetate), ионофором кальция A23187 или липополисахаридом *Escherichia coli* индуцирует образование НВЛ с различным белковым составом и посттрансляционными модификациями, особенности которых, вероятно, отражают их биологическую функцию [14].

Суицидный нетоз основан на внутриклеточном увеличении количества активных форм кислорода (АФК), что приводит к ядерной транслокации NE, где он частично разрушает гистоны и запускает процесс деконденсации хроматина [11, 15]. МРО взаимодействует с NE, вызывая массивную релаксацию хроматина [15]. Протеолиз с помощью NE – не единственная модификация гистонов, участвующая в образовании НВЛ. Гиперцитруллинирование гистонов с помощью PAD4 также опосредует дестабилизацию нуклеосом и деконденсацию хроматина. Нейтрофилы экспрессируют высокие уровни PAD4, фермента, связанного с гиперцитруллинированными гистонами H3 и H4, присутствующими как в деконденсированном хроматине, так и в НВЛ [16]. Такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин-1 бета, фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-8, являются мощными активаторами продукции АФК

в нейтрофилах и индуцируют образование НВЛ [17]. Мобилизация кальция и изоформы протеинкиназы C (PKC, protein kinase C) также являются важными регуляторами нетоза. В согласованном порядке PKCα ингибирует дезаминирование гистонов, тогда как PKCζ (PKC-zeta) приводит к активации PAD4 и цитруллинированию гистонов [18]. Кроме того, АФК активируют митоген-активированную протеинкиназу p38 и нижестоящую p38-регулируемую / активированную киназу (PRAK, p38-regulated/activated kinase) для стимулирования образования НВЛ в ответ на PMA [19]. PRAK также является сенсором окислительного стресса и, наряду с p38, регулирует баланс между нетозом и апоптозом нейтрофилов.

Витальный нетоз, напротив, не включает повреждение плазматической мембраны или клеточный лизис, поскольку высвобождение НВЛ происходит через отпочковывающиеся ядерные пузырьки, заполненные ДНК [12]. Нейтрофилы, которые претерпевают витальный нетоз, становятся безъядерными, но сохраняют целостность плазматической мембраны, подвижность и способность выполнять фагоцитоз [20]. Частичными триггерами витального нетоза являются активация толл-подобных рецепторов (TLR, toll-like receptors) и компонента C3 комплемента [21]. В отличие от суицидного нетоза этот путь более быстрый и в основном не зависит от оксидантов [22].

Аутофагия, консервативный катаболический процесс, предотвращающий повреждение клеток при стрессе и цитотоксическом воздействии, также регулирует образование НВЛ [23]. Однако есть противоречивые результаты среди исследований, оценивающих влияние ингибиторов и активаторов аутофагии на образование НВЛ [23–25].

Несмотря на текущие достижения, сигнальные механизмы, которые контролируют образование НВЛ, остаются в основном не охарактеризованными. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять различные молекулярные пути, регулирующие нетоз, и их значение для опосредованных нейтрофилами биологических функций в норме и при патологии.

### **Внеклеточные ловушки нейтрофилов при заболеваниях почек**

#### **Острое повреждение почек**

Острое повреждение почек (ОПП) характеризуется быстрым снижением скорости клубочковой фильтрации вследствие снижения почечного кровотока, воспаления или нефротоксичности [26]. Патологические проявления ОПП часто включают поврежденные каналы, дисфункциональ-

ную почечную сосудистую сеть, чрезмерное воспаление и инфильтрацию иммунных клеток [27]. Хотя нейтрофилы являются хорошо известными элементами провоспалительных реакций, точные механизмы, посредством которых нейтрофилы вносят вклад в развитие ОПП, все еще остаются спорными. Тем не менее, в более поздних исследованиях получены данные о роли в патогенезе ОПП высвобождения НВЛ, которое возникает в результате ишемического–реперфузионного повреждения и гемолитико-уремического синдрома (ГУС) [27–30].

Ишемическое ОПП повышает уровень циркулирующих и локализованных НВЛ и гистонов, а также экспрессию PAD4 в пораженных почках [7, 23]. W.M. Raup-Konsavage и соавт. продемонстрировали, что клетки, экспрессирующие PAD4, в основном представляют собой нейтрофилы, которые агрегируются в перитубулярных капиллярах, интерстициальном пространстве и почечных канальцах после ишемического реперфузионного повреждения [28]. НВЛ вызывают гибель эпителиальных клеток канальцев, способствуют свертыванию крови в перитубулярных капиллярах через взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов, инициируя, тем самым, развитие процесса нетоза в других нейтрофилах [7, 29]. Все эти события поддерживают гипоксию и усиливают повреждение тканей. Интересно, что ингибирование PAD4 с использованием фармакологических или генетических подходов предупреждало развитие ОПП на животных моделях из-за уменьшения воспаления и образования НВЛ. Между тем, деградация NET под действием ДНКазы I или антигистонного IgG также снижает повреждение почек, что свидетельствует о важности образования НВЛ в патогенезе ишемического ОПП [7, 28]. Показано также, что некроз канальцев и формирование НВЛ, высвобождая в циркуляцию гистоны и цитокины, усиливают дисфункцию удаленных органов и общую картину тяжелого ОПП [7].

При ГУС, сосудистом заболевании, вызванном Шига-токсином энтерогеморрагических бактерий, нейтрофилы опосредуют воспалительную реакцию, которая необходима для прогрессирования гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности, характерной для этого заболевания. НВЛ способствуют развитию почечной недостаточности при ГУС, вызывая воспалительную реакцию и тромбоз в микрососудах. Кроме того, показано, что плазма пациентов с ГУС содержит повышенные уровни ДНК и нуклеосом, свободных от циркулирующих клеток, по сравнению со здоровыми субъектами [30].

Нейтрофилы у пациентов с ГУС также обладают большей способностью к спонтанному нетозу.

### **Волчаночный нефрит**

Нетоз – это патогенный признак системной красной волчанки (СКВ), часто связанный с активными периодами заболевания и выработкой аутоантител [31]. Примечательно, что дефектное удаление НВЛ в сыворотке крови у пациентов с СКВ коррелирует с признаками активного нефрита, такими как протеинурия, снижение уровня альбумина и клиренса креатинина [32]. Нейтрофилы пациентов с СКВ спонтанно генерируют НВЛ, которые являются более окисленными и иммуногенными, чем те, которые выделяются нейтрофилами у здоровых субъектов [33]. Более того, высокие уровни НВЛ в коже, почках и костном мозге усиливают их прямую роль в дисфункции органов, ассоциированных с СКВ [34]. Наличие НВЛ в биоптатах почек от пациентов с СКВ с нефритом дополнительно подтверждает их вклад в повреждение почек [35].

Мутации ДНКазы I присутствуют у некоторых пациентов с СКВ и могут частично объяснять персистенцию НВЛ в сыворотках у этих пациентов [36]. Апоптотический или некротический материал из НВЛ считается основным источником аутоантигенов, ответственных за развитие аутоиммунного состояния и усугубление повреждения тканей [37]. Аутоантитела способствуют персистенции НВЛ, блокируя их деградацию и увеличивая активацию комплемента, тогда как присутствие компонентов НВЛ и аутоантител, направленных против них, четко отражает активность СКВ [38]. Иммунные комплексы, связывающие матричную металлопротеиназу 2, компонент НВЛ, увеличивают высвобождение НВЛ и активность матричной металлопротеиназы 2 в сыворотке крови у пациентов с СКВ [39]. Точно также пептид LL37, обнаруженный в НВЛ, ассоциируется с иммунным ответом на внеклеточную ДНК у этих пациентов [40]. Цитруллинированный гистон H1 и аутоантитела против цитруллинированного H1, присутствующие у пациентов с СКВ, также коррелируют с активностью заболевания [41].

Кроме того, пациенты с СКВ обладают особой субпопуляцией нейтрофилов, известной как гранулоциты низкой плотности [42]. Гранулоциты низкой плотности склонны к высвобождению провоспалительных цитокинов и спонтанному образованию НВЛ. Эти клетки стимулируют выработку интерферона-альфа (IFN- $\alpha$ , interferon alpha), центрального фактора в развитии патогенеза СКВ, в плазматических дендритных клетках (pDC, plasmacytoid dendritic cells) [40]. ДНК и НВЛ-

ассоциированные белки, высвобождаемые гранулоцитами низкой плотности, активируют TLR9 в pDC, чтобы индуцировать продукцию IFN- $\alpha$  [40]. Более того, нейтрофилы при нетозе сами по себе продуцируют IFN- $\alpha$  в ответ на циркулирующий хроматин, белки LL37 и HMGB1 (high-mobility group protein B1) [43]. IFN- $\alpha$  цитотоксичен для эндотелиальных клеток, поскольку может нарушать дифференцировку эндотелия и ангиогенез [42]. Следовательно, IFN- $\alpha$ -опосредованные эффекты на зрелые эндотелиальные клетки и их предшественники вредны для почечной сосудистой сети во время обострений СКВ. Согласованная активность нейтрофилов и pDC усиливает иммунную дисрегуляцию, воспаление и повреждение тканей через IFN $\alpha$ . Помимо своего воздействия на pDC, компоненты НВЛ также активируют В-клетки и, в свою очередь, комплексы анти-ДНК могут дополнительно усиливать активность pDC и В-клеток, создавая пагубный аутоиммунный цикл [44].

Кроме того, избыточная продукция НВЛ нейтрофилами при СКВ связана с гипоксией, активацией белка стресс-ответа, индуцируемого повреждением ДНК, транскрипта 4 (DDIT4 / REDD1) и аутофагией [45]. НВЛ, высвобождаемые активными нейтрофилами пациентов с СКВ, богаты тканевым фактором и интерлейкином-17A, которые способствуют тромбозу, воспалению, повреждению тканей и фиброзу в органах-мишенях, включая почки. У пациентов с волчаночным нефритом, E. Frangou et al. наблюдали наличие НВЛ в клубочках и тубулоинтерстициальном компартменте в непосредственной близости от капсулы Боумана, которые состояли из тканевого фактора, что свидетельствует о возможной роли этих НВЛ в разрушении капсулы и формировании клубочковых «серпов» [45].

#### **Васкулит сосудов малого диаметра и ANCA-ассоциированный васкулит**

ANCA против МРО и протеиназы-3 являются диагностическими инструментами при васкулите мелких сосудов (SVV, small vessel vasculitis) – системном аутоиммунном заболевании. Оба аутоантигена являются компонентами НВЛ и участвуют во вредной цепи обратной связи, ответственной за усиление клеточной адгезии, активацию комплемента и продукцию НВЛ [46]. Образцы крови у пациентов с SVV имеют более высокие уровни МРО и ДНК, тогда как НВЛ связаны со значительными нейтрофильными инфильтратами в биоптатах у пациентов с активным заболеванием [47]. Кроме того, пациенты с активным SVV имеют высокие сывороточные уровни IFN- $\alpha$ , цитокина, связанного с pDC, активируемыми компонентами НВЛ [47].

Хотя исследования по определению продольной взаимосвязи НВЛ и SVV все еще продолжаются, очевидно, что пациенты с активным SVV имеют более высокие уровни циркулирующих НВЛ и повышенную склонность к гибели полиморфно-ядерных клеток по сравнению с пациентами в стадии ремиссии и здоровым контролем [48].

ANCA-ассоциированный васкулит (AAV, ANCA-associated vasculitis) относится к группе иммунных васкулитов, характеризующихся некротическим воспалением мелких сосудов и циркулирующих ANCA [49]. Хотя нейтрофилы от пациентов с AAV менее подвержены апоптозу, они, тем не менее, демонстрируют спонтанное образование НВЛ [50]. Как и при СКВ, при биопсии почек у пациентов с AAV имеются данные о НВЛ [47,51]. AAV включает три заболевания: гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит (MPA, microscopic polyangiitis) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом [52]. MPA – это патология, связанная с ANCA, которая поражает мелкие сосуды, особенно в почечных клубочках [53]. Компоненты НВЛ, особенно МРО, действуют как аутоантитела, которые увеличивают количество циркулирующих ANCA и способствуют последующему развитию MPA [54]. Напротив, иммуноглобулины от пациентов с MPA индуцируют дополнительное высвобождение НВЛ, степень которого коррелирует со сродством ANCA к МРО. Кроме того, активность ДНКазы I ниже в сыворотке от пациентов с MPA, что нарушает адекватную деградацию НВЛ [55]. Высвобождение и персистенция НВЛ, которые присутствуют почти у 90% пациентов с MPA, также ответственны за повреждение почек [50]. Предположение о том, что образование НВЛ в нейтрофилах индуцируется в основном ANCA, не нашло подтверждения. Так, T. Kraaij et al. недавно продемонстрировали, что неконтролируемое образование НВЛ у пациентов с AAV не зависит от уровней ANCA в сыворотке [51]. Полученные результаты свидетельствуют также о том, что: 1) нетоз чаще встречается у пациентов, положительных по МРО-ANCA, а не по PR3-ANCA; 2) нейтрофилы и НВЛ могут играть разные роли в патогенезе гранулематоза с полиангиитом и MPA. Более того, чрезмерный нетоз у пациентов с AAV ассоциировался с активным клиническим заболеванием, а не с тяжелой инфекцией, что подчеркивает роль НВЛ в аутоиммунных заболеваниях [51].

#### **Механизмы повреждения тканей, ассоциированные с НВЛ**

Хотя образование НВЛ является естественной защитной реакцией врожденной иммунной систе-

мы, компоненты НВЛ не являются специфическими, и их действия могут косвенно способствовать повреждению тканей и аутоиммунитету. Следовательно, нарушение регуляции выработки или выведения НВЛ вредно для почек. Недавнее исследование показало, что НВЛ потенциально токсичны, и их присутствие в почках способствует повреждению клубочков [56]. Ферменты, разрушающие нейтрофилы, могут непосредственно вызывать апоптоз в эндотелиальных клетках и разрушать базальную мембрану, тогда как тубулоинтерстициальное повреждение снижает клубочковый кровоток, создавая, таким образом, среду для активации нетоза [7, 27, 29]. Эпителиальные канальцевые клетки высвобождают гистоны в ответ на гипоксию и повреждение почек, которые, в свою очередь, активируют нейтрофилы для высвобождения большего количества НВЛ и создают провоспалительный цикл, который продолжает вызывать повреждение эндотелиальных клеток [7, 56]. Косвенно НВЛ способствуют повреждению сосудов, активируя альтернативный путь комплемента, и вносят вклад в фиброз почек путём индукции эндотелиально-мезенхимальной трансформации (EndMT, endothelial to mesenchymal transformation) [56]. Ниже будут рассмотрены некоторые НВЛ-ассоциированные медиаторы повреждения тканей при заболеваниях почек.

#### **ДНК и гистоны**

Компоненты НВЛ цитотоксичны, усиливают воспаление и способствуют свертыванию крови. Внеклеточная ДНК из НВЛ является сильным активатором тромботических нарушений, поскольку она индуцирует агрегацию тромбоцитов, способствует коагуляции, ингибирует фибринолиз и нарушает стабильность ткани [57]. Митохондриальная ДНК, богатая CG, является более мощным провоспалительным стимулом, чем ядерная ДНК, хотя обе являются компонентами НВЛ [33, 58].

Гистоны – жизненно важные элементы НВЛ, обладающие бактерицидным свойством [59]. Внеклеточные гистоны активируют иммунные ответы посредством под-подобных рецепторных белков 3, TLR2 и TLR4 [60, 61]. Более того, внеклеточные гистоны цитотоксичны, вызывают дисфункцию эндотелия и способствуют органной недостаточности при сепсисе [62]. При ОПП гистоны, высвобождаемые поврежденными тканями, усугубляют почечную недостаточность, а в условиях *in vitro* внеклеточные гистоны убивают почечные эндотелиальные и канальцевые эпителиальные клетки [61]. Поразительно, что внеклеточные гистоны увеличивают продукцию АФК и привлекают нейтрофилы, создавая своеобразную петлю в

пользу продукции НВЛ [60]. Помимо эндотелиального, почечного и нейтрофильного действий, гистоны вызывают развитие тромбоза, способствуя образованию тромбина, агрегации тромбоцитов, активности протромбиназы и экспрессии Р-селектина, фосфатидилсерина и фактора V [63].

#### **Нейтрофильная эластаза**

Недавнее исследование E. Pieterse et al. чётко продемонстрировало связь между NE, увеличением сосудистой проницаемости и профибротическими процессами при воспалительных состояниях, связанных с НВЛ [56]. Чрезмерный нетоз превышал фагоцитарную способность эндотелиальных клеток и приводил к протеолизу VE-кадгерина, потере межклеточных соединений, повышению сосудистой проницаемости и индукции EndMT посредством передачи сигналов  $\beta$ -катенина. Следует отметить, что EndMT играет важную роль в развитии и прогрессировании повреждения почек за счет изменений формы клеток, полярности, подвижности и выработки коллагена, которые вносят вклад в интерстициальный фиброз [64]. Присутствие в клубочках НВЛ и компонентов НВЛ, таких как NE и цитруллинированный гистон H3, ассоциируется не только с EndMT, но и со степенью протеинурии [56]. Целостность эндотелиальных межклеточных контактов в основном опосредуется VE-кадгерином и является предпосылкой для поддержания рестриктивного эндотелиального барьера [65]. В заключение необходимо отметить, что НВЛ играют роль также в развитии отека и протеинурии, увеличивая проницаемость сосудов за счет NE-опосредованной потери VE-кадгерина.

#### **Аутоантитела**

Изменения основных свойств аутоантител до начала почечных заболеваний являются обычным событием, хотя почки также могут стать уязвимыми к отложению и связыванию аутоантител. Как описано в предыдущих разделах, компоненты НВЛ, такие как гистоны, дцДНК и гранулярные белки нейтрофилов, действуют как повсеместно присутствующие аутоантигены при множестве почечных заболеваний. Более того, все описанные аутоантигены для ANCA являются компонентами НВЛ [66]. Эти полученные из нейтрофилов молекулы необходимо высвободить во внеклеточную среду, чтобы антитела распознали их как антигены. Когда эффекторные механизмы аутоантител не могут должным образом устранять НВЛ-ассоциированные антигены, происходят воспалительное повреждение ткани и новый выброс внутриклеточных антигенов. Этот динамический процесс создает деструктивный цикл, в

котором каждая вспышка болезни вызывает выработку новых аутоантител и повреждение тканей [67]. Активация В-клеток и миелоидных клеток с помощью TLR и Fc-рецепторов иммуноглобулинов, экспрессируемых на всех гемопоэтических клетках, дополнительно усиливает патогенный воспалительный ответ и способствует его сохранению [68]. НВЛ также усиливают антигенные ответы, опосредованные Т-клетками, и активируют В-клетки, чтобы индуцировать выработку иммуноглобулинов и антител [34].

Хотя аутоантитела вызывают повреждение клеток и активацию иммунной системы, используя различные механизмы, образование иммунных комплексов является важным компонентом патологии, вызванной аутоантителами. Иммунные комплексы, молекулы, образующиеся в результате связывания антител с растворимым антигеном, активируют эффекторные клетки через рецепторы Fc и вызывают фагоцитоз, эндоцитоз опсонизированных IgG частиц, высвобождение медиаторов воспаления и цитотоксичность [69]. Циркулирующие уровни иммунных комплексов, содержащих ДНК и антитела класса IgG против дцДНК, являются нефритогенными [70]. Присутствие заряженных остатков в областях CDR тяжелой цепи аутоантитела, особенно CDR3, а также изотип и подкласс антитела определяют риск клинического нефрита [71]. Иммуобилизованные иммунные комплексы также способствуют высвобождению НВЛ посредством активации FcγRIIIb и макрофагального антигена 1 с последующим фосфорилированием p38 и протеинкиназ 1 и 2, регулируемых внеклеточными сигналами [72]. Как и в случае с другими стимулами, этот эффект требует продукции АФК НАДФН-оксидазой и активности МРО.

Опосредованное аутоантителами повреждение ткани также зависит от активации каскада комплемента через классический путь, который зависит от антител, связанных с мишенью, C1q, и активации C3-конвертазы (C2bC4b) [73]. Система комплемента приводит к формированию комплекса мембранной атаки в плазматической мембране клеток-мишеней посредством серии каскадных реакций серин-протеазы и последовательного расщепления белков комплемента [74]. Комплекс мембранной атаки способствует лизису клеток, создавая поры, которые позволяют небольшим молекулам и метаболитам свободно диффундировать. Хотя активация комплемента и формирование комплекса мембранной атаки направлены на уничтожение патогенов, они также могут влиять на клетки и ткани хозяина, если система комплемента не контролируется.

### Система комплемента

Доказательства, подтверждающие актуальность системы комплемента для нетоза, получены от мышиных нейтрофилов с дефицитом рецепторов C3 и C3a, которые не способны образовывать НВЛ [21]. Более того, опсонизация, опосредованная белком комплемента, инициированная классическими или альтернативными путями, жизненно важна для высвобождения НВЛ; следовательно, способность патогенов вызывать нетоз обратно пропорциональна их способности обходить активацию и опсонизацию комплемента [72]. Кроме C3, анафилатоксин C5a также усиливает высвобождение НВЛ за счет рекрутирования и последующего прайминга нейтрофилов за счет активации TLR и рецепторов комплемента [72].

Нетоз, активация комплемента и коагуляция относятся к треугольному взаимосвязанному пути [73]. Активация TLR4 в тромбоцитах способствует адгезии клеток к нейтрофилам, что усиливает внутрисосудистую продукцию НВЛ и способствует тромбовоспалительным поражениям и повреждению тканей [17]. Активированные тромбоциты индуцируют высвобождение НВЛ, представляя HMGB1 рецепторам полиморфно-ядерных клеток [20]. Помимо своей связи с тромбоцитами, НВЛ также привлекают эритроциты, способствуют отложению тромбина и служат в качестве каркаса при формировании тромба [57].

### Терапевтические вмешательства

Как уже упоминалось в предыдущих разделах, нетоз играет важную роль в патогенезе и прогрессировании различных воспалительных заболеваний почек [7–9]. Следовательно, стратегии, нацеленные на НВЛ-ассоциированные механизмы повреждения тканей, могут быть полезными для уменьшения тяжести почечных заболеваний. Поскольку состав НВЛ и механизмы их высвобождения, по-видимому, зависят от уникальности патогенеза каждого заболевания, терапевтические вмешательства следует также подбирать индивидуально для каждого типа заболевания.

Терапевтический потенциал новых селективных ингибиторов PAD4, фермента, критически важного для цитруллинирования белков и образования НВЛ, в настоящее время исследуется на доклинических моделях рака почек и аутоиммунных заболеваний. Ожидается, что эффективность нескольких таких молекул скоро будет проверена в клинических испытаниях фазы I / II [27, 28, 75]. Хотя были охарактеризованы несколько ингибиторов PAD, большинство из них оказались недостаточно эффективными [76]. Необратимые соединения галогенацетамида, включая

F- и C1-амидин, были активны против PAD4 как *in vitro*, так и *in vivo* [77]. Селективные ингибиторы PAD4 подтверждают ключевую роль PAD4 в цитруллинировании гистонов, формировании НВЛ и продукции ANCA [78]. Более того, введение ингибиторов PAD4, таких как 2-хлорамидин, YW3-56 и GSK484, перед ишемией–реперфузией или на животных моделях рака почек значительно снижало повреждение почек, некроз, застойные явления и системное воспаление [27, 28, 75]. Кроме того, использование ингибиторов PAD C1-амидина и BB-C1-амидина у мышей, склонных к волчанке, модулирует образование НВЛ, снижает экспрессию IFN-регулируемых генов и защищает от волчаночного повреждения сосудистые сети, почки и кожу [79]. Несмотря на текущие достижения, разработка более мощных, эффективных и безопасных ингибиторов PAD4 остается критически важной задачей для переноса экспериментальных данных от животных моделей в клинику.

Помимо ингибиторов PAD4, эффекты ингибитора тромбоцитов клопидогреля и ингибитора NE сивелестата также изучались *in vitro* и *in vivo* [29]. Ингибирование тромбоцитов клопидогрелем снижало образование НВЛ и повреждение почек после ишемии–реперфузии у мышей, в то время как сивелестат снижал протеинурию, уровень креатинина и повреждение клубочков на крысиной модели нефрита [29]. Ингибиторы выработки оксида азота и окислительного стресса также оказались эффективными в снижении высвобождения НВЛ, что свидетельствует о возможности их использования для уменьшения НВЛ-ассоциированного повреждения почек *in vivo* [80].

На нарушение регуляции продукции IFN влияют высвобождение НВЛ и последующая активация pDC [40]. Клинические испытания, нацеленные на нетоз и IFN-зависимые пути, были проведены у пациентов с СКВ. Ронтализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG, которое нейтрализует IFN- $\alpha$ . Пациенты с волчанкой лечились ритонализумабом в рамках исследования первой фазы, в ходе которого было определено, что антитело безопасно и может снижать экспрессию регулируемых IFN генов; аналогичные результаты были получены и в другом исследовании по оценке моноклонального антитела против IFN- $\alpha$  сифалумимаба [81]. Взятые вместе, эти результаты предполагают, что модуляция IFN-зависимых ответов является многообещающей стратегией для контроля аутоиммунно-опосредованного повреждения почек. В нейтрофилах, выделенных от пациентов с СКВ, витамин D снижал образова-

ние НВЛ и апоптоз эндотелиальных клеток [82]. Более того, низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с СКВ были ассоциированы с протеинурией и белком, связывающим витамин D в моче [83]. К сожалению, устранение дефицита витамина D у небольших групп пациентов с СКВ не оказывало значительного влияния на иммунные маркеры или активность заболевания [84].

Деградация, а не образование НВЛ, оказалась вовлеченной в патогенез СКВ и волчаночного нефрита [32]. В экспериментальной модели СКВ лечение ДНКазой I и дексаметазоном уменьшало протеинурию и сывороточный креатинин, а также улучшало показатели гистопатологии почек [85]. Интересно, что сыворотки у пациентов с СКВ содержали ингибиторы ДНКазы I или повышенные титры НВЛ-связывающих антител, т. е. те механизмы, которые защищают НВЛ от дегградации ДНКазой I [32, 86]. Эти данные свидетельствуют о том, что более низкая активность ДНКазы I в патологических почках подавляет удаление остатков ДНК, тогда как обработка ДНКазой I защищает почки от ишемии, вызванной ОПП [87]. Введение ДНКазы I на животных моделях ишемии–реперфузии улучшало гистологические характеристики почечного повреждения, функцию почек, снижало гипоксию и активировало регенерацию [87]. Терапевтические агенты, которые нацелены на дегградацию НВЛ, такие как ДНКазы I, должны быть дополнительно изучены с тем, чтобы уменьшить повреждения тканей, связанных с НВЛ, при волчаночном нефрите и ОПП.

Кроме того, внутривенная терапия человеческим сульфо-иммуноглобулином (ВВИГ-С), приготовленным из  $\gamma$ -глобулинов крови здоровых доноров, снижала образование НВЛ *in vitro* и *in vivo*, титры ANCA-МРО и развитие AAV на модели крыс [88]. Хотя терапия ВВИГ ранее использовалась для успешного лечения аутоиммунных заболеваний, агаммаглобулинемии и тяжелых инфекций у людей, всё же необходимы дальнейшие проспективные клинические испытания, чтобы продемонстрировать эффективность терапии ВВИГ у пациентов с AAV [88].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Область исследований, посвящённых нетозу, выросла в геометрической прогрессии с 2004 года, когда V. Brinkmann et al. описали НВЛ как внеклеточные волокна, состоящие из хроматина и белковых гранул, высвобождаемых нейтрофилами и способных связывать бактерии. С тех пор нетоз широко изучается *in vitro*, на животных моделях и при заболеваниях человека. Хотя выводы, сделан-

ные этими исследованиями, столь же разнообразны, как и сами исследования, теперь очевидно одно, что нетоз – это больше, чем простой механизм защиты хозяина. Нетоз вызывает патофизиологические состояния, связанные со стерильным воспалением и аутоиммунитетом, а также ответствен за воздействие на почки, которое способствует развитию острых и хронических форм почечного повреждения. НВЛ-ассоциированные механизмы играют роль в патогенезе ОПП, ГУС, волчаночного нефрита, SVV и AAV, хотя динамика формирования и клиренса НВЛ еще полностью не изучена. Нейтрофилы и нетоз также можно модулировать при менее изученных патологических состояниях, таких как хроническая болезнь почек и трансплантация почки. Следовательно, срочно необходимы исследования, посвященные влиянию диализа, трансплантации, иммуносупрессии и высоких титров донор-специфических антител на биологию нейтрофилов и их способность вызывать НВЛ-опосредованное повреждение ткани.

Образование НВЛ является важной терапевтической мишенью для лечения множества заболеваний человека, включая нефропатию. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе нетоза и его взаимосвязи с апоптозом, также поможет в разработке индивидуальных терапевтических стратегий при одновременном снижении риска неблагоприятных побочных эффектов. Важным аспектом, который также необходимо учитывать, является перекрестное взаимодействие нейтрофилов и НВЛ с другими типами клеток, такими как тромбоциты и эндотелиальные клетки, и то, как это взаимодействие модулирует биологические результаты у здорового и больного человека.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Tecklenborg J, Clayton D, Siebert S, Coley SM. The role of the immune system in kidney disease. *Clin Exp Immunol* 2018;192:142–150. <https://doi.org/10.1111/cei.13119>
2. Kato S, Chmielewski M, Honda H et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1526–1533. <https://doi.org/10.2215/CJN.00950208>
3. Mastroianni-Kirsztajn G, Hornig N, Schlumberger W. Autoantibodies in renal diseases—Clinical significance and recent developments in serological detection. *Front Immunol* 2015;6:221. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00221>
4. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. Inflammatory processes in renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:493–503. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.114>
5. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532–1535. <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
6. Mula SR, Linkermann A, Anders HJ. Necroinflammation in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:27–39. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040405>
7. Nakazawa D, Kumar SV, Marschner J et al. Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1753–1768. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016080925>
8. Schönemarker U, Csernok E, Gross WL. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: Challenges and solutions 2014. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:i46–i52. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu398>
9. Delgado-Rizo V, Martínez-Guzmán MA, Iñiguez-Gutiérrez L et al. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Front Immunol* 2017;8:81. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00081>
10. Clancy DM, Henry CM, Sullivan GP, Martin SJ. Neutrophil extracellular traps can serve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines. *FEBS J* 2017;284:1712–1725. <https://doi.org/10.1111/febs.14075>
11. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007;176:231–241. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>
12. Yipp BG, Kubes P. NETosis: How vital is it? *Blood* 2013;122:2784–2794. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-457671>
13. Jorgensen I, Rayamajhi M, Miao EA. Programmed cell death as a defence against infection. *Nat Rev Immunol* 2017;17:151–164. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.147>
14. Petretto A, Bruschi M, Pratesi F et al. Neutrophil extracellular traps (NET) induced by different stimuli: A comparative proteomic analysis. *PLoS ONE* 2019;14:e0218946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218946>
15. Leshner M, Wang S, Lewis C et al. PAD4 mediated histone hypercitullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures. *Front Immunol* 2012;3:307. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00307>
16. Wang Y, Li M, Stadler S et al. Histone hypercitullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *J Cell Biol* 2009;184:205–213. <https://doi.org/10.1083/jcb.200806072>
17. Keshari RS, Jyoti A, Dubey M et al. Cytokines induced neutrophil extracellular traps formation: Implication for the inflammatory disease condition. *PLoS ONE* 2012;7:e48111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048111>
18. Neeli I, Radic M. Opposition between PKC isoforms regulates histone deimination and neutrophil extracellular chromatin release. *Front Immunol* 2013;4:38. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00038>
19. Wang Y, Wang Y, Wu J et al. PRAK Is Required for the Formation of Neutrophil Extracellular Traps. *Front Immunol* 2019;4:1252. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01252>
20. Clark SR, Ma AC, Tavener SA et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 2007;13:463–469. <https://doi.org/10.1038/nm1565>
21. Yipp BG, Petri B, Salina D et al. Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo. *Nat Med* 2012;18:1386–1393. <https://doi.org/10.1038/nm.2847>
22. Pilaszek FH, Salina D, Poon KK et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* 2010;185:7413–7425. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000675>
23. Itakura A, McCarty OJ. Pivotal role for the mTOR pathway in the formation of neutrophil extracellular traps via regulation of autophagy. *Am J Physiol-Cell Physiol* 2013;305:C348–C354. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00108.2013>
24. Park SY, Shrestha S, Youn YJ et al. Autophagy Primes Neutrophils for Neutrophil Extracellular Trap Formation during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:577–589. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0596OC>
25. McInturf AM, Cody MJ, Elliott EA et al. Mammalian target of rapamycin regulates neutrophil extracellular trap formation via induction of hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Blood* 2012;120:3118–3125. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405993>
26. Sawhney S, Fraser SD. Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24:194–204. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.05.001>

27. Ham A, Rabadi M, Kim M et al. Peptidyl arginine deiminase-4 activation exacerbates kidney ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Ren Physiol* 2014;307:F1052–F1062. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00243.2014>
28. Raup-Konsavage WM, Wang Y, Wang WW et al. Neutrophil peptidyl arginine deiminase-4 has a pivotal role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 2018;93:365–374. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.08.014>
29. Jansen MP, Emal D, Teske GJ et al. Release of extracellular DNA influences renal ischemia reperfusion injury by platelet activation and formation of neutrophil extracellular traps. *Kidney Int* 2017;91:352–364. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.08.006>
30. Ramos MV, Mejias MP, Sabbione F et al. Induction of Neutrophil Extracellular Traps in Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *J Innate Immun* 2016;8:400–411. <https://doi.org/10.1159/000445770>
31. Mistry P, Kaplan MJ. Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin Immunol* 2017;185:59–73. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.08.010>
32. Hakkim A, Füllrohr BG, Amann K et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:9813–9818. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909927107>
33. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med* 2016;22:146–153. <https://doi.org/10.1038/nm.4027>
34. Bonaventura A, Liberale L, Carbone F et al. The Pathophysiological Role of Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Diseases. *Thromb Haemost* 2018;118:6–27. <https://doi.org/10.1160/TH17-09-0630>
35. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2011;187:538–552. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100450>
36. Yasutomo K, Horiuchi T, Kagami S et al. Mutation of DNASE1 in people with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2001;28:313–314. <https://doi.org/10.1038/91070>
37. Guo R, Tu Y, Xie S et al. A Role for Receptor-Interacting Protein Kinase-1 in Neutrophil Extracellular Trap Formation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Preliminary Study. *Cell Physiol Biochem* 2018;45:2317–2328. <https://doi.org/10.1159/000488179>
38. Barnado A, Crofford LJ, Oates JC. At the Bedside: Neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 2016;99:265–278. <https://doi.org/10.1189/jlb.5BT0615-234R>
39. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1417–1424. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204837>
40. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3:73ra19. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001180>
41. Schett G, Smole J, Zimmermann C et al. The autoimmune response to chromatin antigens in systemic lupus erythematosus: Autoantibodies against histone H1 are a highly specific marker for SLE associated with increased disease activity. *Lupus* 2002;11:704–715. <https://doi.org/10.1191/0961203302lu247oa>
42. Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W et al. A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. *J Immunol* 2010;184:3284–3297. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902199>
43. Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A et al. TLR9 independent interferon  $\alpha$  production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Annals of the rheumatic diseases* 2014;73:12:2199–2207. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203041>
44. Simon D, Simon HU, Yousefi S. Extracellular DNA traps in allergic, infectious, and autoimmune diseases. *Allergy* 2013;68:409–416. <https://doi.org/10.1111/all.12111>
45. Frangou E, Chrysanthopoulou A, Mitsios A et al. REDD1/autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs decorated with tissue factor (TF) and interleukin-17A (IL-17A). *Ann Rheum Dis* 2019;78:238–248. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213181>
46. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P et al. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007;170:52–64. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060573>
47. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009;15:623–625. <https://doi.org/10.1038/nm.1959>
48. Söderberg D, Kurz T, Motamedi A et al. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:2085–2094. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev217>
49. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl. 1):i59–i63. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138024>
50. Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol* 2016;7:256. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00256>
51. Kraaij T, Kamerling SWA, van Dam LS et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation in ANCA-associated vasculitis is independent of ANCA. *Kidney Int* 2018;94:139–149. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.013>
52. O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA et al. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015;88:1030–1046. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.202>
53. Gadola SD, Gross WL. Vasculitis in 2011: The renaissance of granulomatous inflammation in AAV. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:74–76. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.218>
54. Yoshida M, Yamada M, Sudo Y et al. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody affinity is associated with the formation of neutrophil extracellular traps in the kidney and vasculitis activity in myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:624–629. <https://doi.org/10.1111/nep.12736>
55. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:990–997. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060606>
56. Pieterse E, Rother N, Garsen M et al. Neutrophil Extracellular Traps Drive Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2017;37:1371–1379. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309002>
57. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:15880–15885. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005743107>
58. Kumar SV, Kulkarni OP, Mulay SR et al. Neutrophil extracellular trap-related extracellular histones cause vascular necrosis in severe GN. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2399–2413. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070673>
59. Hasler P, Giaglis S, Hahn S. Neutrophil extracellular traps in health and disease. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14352. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2016.14352>
60. Allam R, Darisipudi MN, Tschopp J, Anders HJ. Histones trigger sterile inflammation by activating the NLRP3 inflammasome. *Eur J Immunol* 2013;43:3336–3342. <https://doi.org/10.1002/eji.201243224>
61. Allam R, Scherbaum CR, Darisipudi MN et al. Histones from dying renal cells aggravate kidney injury via TLR2 and TLR4. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1375–1388. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111077>
62. Xu J, Zhang X, Pelayo R et al. Extracellular histones are

major mediators of death in sepsis. *Nat Med* 2009;15:1318–1321. <https://doi.org/10.1038/nm.2053>

63. Semeraro F, Ammollo CT, Morrissey JH et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: Involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood* 2011;118:1952–1961. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-343061>

64. Cruz-Solbes AS, Youker K. Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) and Endothelial to Mesenchymal Transition (EndMT): Role and Implications in Kidney Fibrosis. *Results Probl Cell Differ* 2017;60:345–372. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-51436-9\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-319-51436-9_13)

65. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci* 2008;121:2115–2122. <https://doi.org/10.1242/jcs.017897>

66. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2013;5:178ra140. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005580>

67. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: Specificity and pathogenicity. *J Clin Invest* 2015;125:2194–2202. <https://doi.org/10.1172/JCI78084>

68. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis Rheum* 2011;63:53–62. <https://doi.org/10.1002/art.30081>

69. Raghavan M, Bjorkman PJ. Fc receptors and their interactions with immunoglobulins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:181–220. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.12.1.181>

70. Lefkowitz JB, Gilkeson GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus: Current concepts and continuing controversies. *Arthritis Rheum* 1996;39:894–903. <https://doi.org/10.1002/art.1780390605>

71. Bijl M, Dijkstra Bloem HM, Oost WW et al. IgG subclass distribution of autoantibodies differs between renal and extrarenal relapses in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:62–67. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.1.62>

72. Behnen M, Leszczyc C, Möller S et al. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIIB and Mac-1. *J Immunol* 2014;193:1954–1965. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400478>

73. de Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM. NETosis, complement, and coagulation: A triangular relationship. *Cell Mol Immunol* 2019;16:19–27. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0024-0>

74. Morgan BP. The membrane attack complex as an inflammatory trigger. *Immunobiology* 2016;221:747–751. doi: 10.1016/j.imbio.2015.04.006

75. Cedervall J, Dragomir A, Saupe F et al. Pharmacological targeting of peptidylarginine deiminase 4 prevents cancer-associated kidney injury in mice. *Oncoimmunology* 2017;6:e1320009. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1320009>

76. Aliko A, Kamińska M, Falkowski K et al. Discovery of Novel Potential Reversible Peptidyl Arginine Deiminase Inhibitor. *Int J Mol Sci* 2019;20:2174. <https://doi.org/10.3390/ijms20092174>

77. Luo Y, Knuckley B, Lee YH et al. A fluoroacetamide-based inactivator of protein arginine deiminase 4: Design, synthesis, and in vitro and in vivo evaluation. *J Am Chem Soc* 2006;128:1092–1093. <https://doi.org/10.1021/ja0576233>

78. Lewis HD, Liddle J, Coote JE et al. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation. *Nat Chem Biol* 2015;11:189–191. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1735>

79. Knight JS, Subramanian V, O'Dell AA et al. Peptidylarginine deiminase inhibition disrupts NET formation and protects against kidney, skin and vascular disease in lupus-prone MRL/lpr mice. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2199–2206. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205365>

80. Patel S, Kumar S, Jyoti A et al. Nitric oxide donors release extracellular traps from human neutrophils by augmenting free

radical generation. *Nitric Oxide* 2010;22:226–234. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2010.01.001>

81. McBride JM, Jiang J, Abbas AR et al. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus: Results of a phase I, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64:3666–3676. <https://doi.org/10.1002/art.34632>

82. Wahono CS, Rusmini H, Soelistyoningsih D et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in immune response regulation of systemic lupus erythematosus (SLE) patient with hypovitamin D. *Int J Clin Exp Med* 2014;15:22–31

83. Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2012;160:297–302. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.011>

84. Karimzadeh H, Shirzadi M, Karimifar M. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2017;22:4. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.199089>

85. Macanovic M, Sinicropi D, Shak S et al. The treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in NZB/W F1 hybrid mice; studies with recombinant murine DNase and with dexamethasone. *Clin Exp Immunol* 1996;106:243–252. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1996.d01-839.x>

86. Yeh TM, Chang HC, Liang CC et al. Deoxyribonuclease-inhibitory antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Sci* 2003;10:544–551. <https://doi.org/10.1007/BF02256116>

87. Peer V, Abu Hamad R, Berman S, Efrati S. Renoprotective Effects of DNase-I Treatment in a Rat Model of Ischemia/Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury. *Am J Nephrol* 2016;43:195–205. <https://doi.org/10.1159/000445546>

88. Uozumi R, Iguchi R, Masuda S et al. Pharmaceutical immunoglobulins reduce neutrophil extracellular trap formation and ameliorate the development of MPO-ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 2019. <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1602292>

#### Сведения об авторах:

Проф. Айтбаев Кубаныч Авеннович, д-р мед. наук Кыргызстан, 720040, г. Бишкек, ул. Т. Молдо, д. 3. Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, 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

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

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

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

Проф. Фуркат Абдулахатович Юсупов, 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:

Prof. Kubanych A. Aitbaev, MD, PhD, DMedSci. 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

Associate professor Ilkhom T. Murkamilov, MD, PhD, Kyrgyzstan, 720020, Bishkek, Akhunbaev Street, 92, acting associate professor of the 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

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences Viktor V. Fomin, MD, PhD, DMedSci, Russia, 119146, Moscow, 6 Bolshaya Pirogovskaya, Street 6. Head of the Department of Faculty Therapy No.1 of the Sklifosovsky Institute, Vice-rector in clinical work and continuous pro-

fessional education, I.M. Sechenov First Moscow State medical University (Sechenov University). Phone: +7 (499) 248-62-22. E-mail: fomin@mma.ru. ORCID:0000-0002-2682-4417

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

Prof. Furkat A. Yusupov, MD, PhD, DMedSci. 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:** все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации. Айтбаев К.А. – редактирование; Муркамилов И.Т. – интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов; Фомин В.В. – разработка концепции и дизайна; Муркамилова Ж.А. – сбор и анализ литературных данных; Юсупов Ф. А. – сбор и анализ литературных данных  
**Contribution of the authors:** Aitbaev K.A. – Editing; Murkamilov I.T. – interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions; Fomin V.V. – concept and design development; Murkamilova Zh.A. – collection and analysis of literature data; Yusupov F.A. – collection and analysis of literature data.

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

Статья поступила в редакцию 09.08.2021;  
одобрена после рецензирования 01.12.2021;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 09.08.2021;  
approved after reviewing 01.12.2021;  
accepted for publication 20.10.2023.

© Н.В. Худякова, И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, С.О. Мазуренко, В.А. Воловникова, Н.В. Иванов, В.В. Смирнов, О.Н. Василькова, 2023  
УДК 616 : 576.311.344-06 : 616.6

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42

EDN: OEDSML

## УРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АДРЕНОЛЕЙКОДИСТРОФИИ / АДРЕНОМИЕЛОНЕЙРОПАТИИ

*Наталья Валерьевна Худякова<sup>1✉</sup>, Иван Юрьевич Пчелин<sup>2</sup>,  
Александр Николаевич Шишкин<sup>3</sup>, Сергей Олегович Мазуренко<sup>4</sup>,  
Виктория Александровна Воловникова<sup>5</sup>, Никита Владимирович Иванов<sup>6</sup>,  
Виктор Владимирович Смирнов<sup>7</sup>, Ольга Николаевна Василькова<sup>8</sup>*

<sup>1,2,3,5</sup> Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> кафедра пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup> кафедра эндокринологии им. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>7</sup> кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>8</sup> кафедра внутренних болезней №2 с курсом эндокринологии, Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>1</sup> natalia\_temnaja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>

<sup>2</sup> i.pchelin@spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

<sup>3</sup> alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

<sup>4</sup> dr\_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

<sup>5</sup> vict.volovnikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3429-1814>

<sup>6</sup> baltic.forum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>

<sup>7</sup> vvs@kodeks.com, <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>

<sup>8</sup> olga.n.vasilkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

### РЕФЕРАТ

Адренолейкодистрофия (АЛД) – наиболее часто встречающееся пероксисомное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в гене ABCD 1, локализирующимся в Xq28 хромосоме. Характерной особенностью АЛД является отсутствие корреляции между генотипом и фенотипом. В зависимости от времени дебюта, основных проявлений, скорости нарастания симптоматики выделяют 6 основных форм заболевания, но наиболее часто встречающейся является адреномиелонейропатия (АМН). При тщательном обследовании пациентов с АМН в большинстве случаев можно выявить урологическую патологию, проявляющуюся гиперактивным мочевым пузырем у обоих полов и гипогонадизмом у мужчин, которые скрываются за другой многочисленной неврологической симптоматикой и часто остаются недиагностированными. На сегодняшний день мало работ, посвященных разбору особенностей патогенеза, клинического течения, диагностики и лечения данной патологии при АЛД. В данной статье мы провели обзор современных литературных данных по нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и гипогонадизма при АМН.

**Ключевые слова:** адренолейкодистрофия, адреномиелонейропатия, гиперактивный мочевой пузырь, гипогонадизм, обзор

**Для цитирования:** Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Мазуренко С.О., Воловникова В.А., Иванов Н.В., Смирнов В.В., Василькова О.Н. Урологические нарушения при адренолейкодистрофии / адреномиелонейропатии. *Нефрология* 2023;27(4):34-42. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42. EDN: OEDSML

## UROLOGICAL DISORDERS IN ADRENOLEUKODYSTROPHY / ADRENOMYELONEUROPATHY

*Natalia V. Khudyakova<sup>1✉</sup>, Ivan Yu. Pchelin<sup>2</sup>, Alexander N. Shishkin<sup>3</sup>, Sergey O. Mazurenko<sup>4</sup>,  
Victoriia A. Volovnikova<sup>5</sup>, Nikita V. Ivanov<sup>6</sup>, Victor V. Smirnov<sup>7</sup>, Volha N. Vasilkova<sup>8</sup>*

<sup>1,2,3,5</sup> Department of Internal diseases, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Department of Internal Diseases, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Department of Endocrinology n.a. Academician V.G. Baranov, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>7</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Department of hospital therapy with the course of endocrinology, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>8</sup> Department of Internal Diseases No. 2, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>1</sup> natalia\_temnaja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457><sup>2</sup> i.pchelin@spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890><sup>3</sup> alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131><sup>4</sup> dr\_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237><sup>5</sup> vict.volovnikova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-3429-1814><sup>6</sup> baltic.forum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290><sup>7</sup> vvs@kodeks.com, <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132><sup>8</sup> olga.n.vasilkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

## ABSTRACT

Adrenoleukodystrophy (ALD) is the most common peroxisomal disease of X-linked recessive inheritance caused by a mutation in the ABCD 1 gene located on chromosome Xq28. A characteristic feature of ALD is the lack of correlation between genotype and phenotype. Depending on the time of onset, the main manifestations, and the rate of symptom progression, there are 6 main forms of the disease, but the most common is adrenomyeloneuropathy (AMN). When carefully examining patients with AMN, in most cases it is possible to identify urological pathology manifested by overactive bladder in both sexes and hypogonadism in men, which are hidden behind other numerous neurological symptoms and often remain undiagnosed. To date, there are few works devoted to the peculiarities of pathogenesis, clinical course, diagnosis and treatment of this pathology in ALD. In this article, we reviewed the current literature data on neurogenic bladder dysfunction and hypogonadism in ALD.

**Keywords:** adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, overactive bladder, hypogonadism, review

**For citation:** Khudyakova N.V., Pchelin I.Yu., Shishkin A.N., Mazurenko S.O., Volovnikova V.A., Ivanov N.V., Smirnov V.V., Vasilkova O.N. Urological disorders in adrenoleukodystrophy / adrenomyeloneuropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):34-42. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-34-42. EDN: OEDSML

Адренолейкодистрофия (АЛД) – наиболее часто встречающееся пероксисомное заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, вызванное мутацией в гене ABCD 1, локализующимся в Xq28 хромосоме. Ген ABCD 1 включает 10 экзонов и кодирует адренолейкодистрофический протеин, отвечающий за транспорт очень длинноцепочечных жирных кислот (ОДЦЖК) в пероксисомы. На сегодняшний день известно более чем о трех тысячах мутаций гена ABCD1 [1]. Изменения функции адренолейкодистрофического протеина (АЛП) приводят к накоплению ОДЦЖК в тканях и биологических жидкостях, запуская развитие дистрофических процессов. В первую очередь поражаются органы и ткани с наиболее интенсивным липидным обменом: нервная система, кора надпочечников, яички, что определяет клиническую симптоматику. При этом АЛД характеризуется отсутствием корреляции между генотипом и фенотипом [2]. В зависимости от времени дебюта, основных проявлений, скорости нарастания симптоматики выделяют 6 основных форм заболевания: 3 церебральные формы (детская, юношеская, взрослая), адреномиелонеуропатия (АМН), изолированная надпочечниковая недостаточность, асимптоматическая. АМН является одной из наиболее часто встречающихся вариантов АЛД. При АМН в первую очередь поражаются белое вещество спинного мозга и периферические нервы с развитием моторных и сенсорных расстройств [3, 4]. У пациентов постепенно развивается спастический парез ног, часто сочетающийся с нарушением вибра-

ционной чувствительности, патологией сфинктеров, импотенцией. У 2/3 пациентов развивается надпочечниковая недостаточность. Церебральная симптоматика присоединяется в 20–40 % случаев (АМН-мозговой/церебральный фенотип). У этих пациентов, помимо атрофии спинного мозга и вовлечения кортикоспинальных и кортикопонтинных трактов, также могут быть задействованы двусторонний пирамидный тракт, задняя ножка внутренней капсулы и понтocerebellарные волокна. В более редких случаях АМН также может быть без вовлечения головного мозга или в виде изолированной надпочечниковой недостаточности [2, 5].

В связи с тем, что АЛД имеет X-сцепленную модель наследования, заболевание чаще диагностируется у мужчин. Ранее считалось, что женщины-носители мутации не имеют клинических проявлений заболевания, однако на сегодняшний день стало понятно, что это мнение ошибочно. «Женский» вариант АЛД действительно чаще имеет более легкое течение по сравнению с мужской популяцией. Проявления АМН у женщин могут варьировать от незначительных до выраженных с развитием тяжелых летальных осложнений [6]. За многочисленными неврологическими проблемами, выходящими часто на первый план, как пациенты, так и врачи в меньшей степени обращают внимание на сопутствующую патологию. Особенно важна оценка урологического статуса у пациентов при наличии «развернутой» формы АМН, включающей сочетание неврологической симптоматики и надпочечниковой не-

достаточности, поскольку именно в этой группе наиболее часто выявляются урологические ассоциированные нарушения, в том числе, в стадии развития осложнений, значимо снижающих продолжительность и качество жизни пациентов [7]. Комплекс диагностических мер, направленных на выявление патологии почек, мочевого пузыря и тестикул у пациентов с АЛД на сегодняшний день не имеет особенностей и аналогичен стандартному обследованию при других нейродегенеративных заболеваниях [8–10]. Главной проблемой является именно отсутствие правильного основного диагноза, значимую роль в постановке которого играют определение уровня ОДЦЖК в крови и генетическое тестирование. Однако, несмотря на современные диагностические возможности, АЛД нередко остается нераспознанной, что приводит к сужению терапевтических возможностей и ухудшает качество жизни и исходы заболевания, в том числе, за счет ассоциированных урологических нарушений [9, 11, 12]. Своевременная диагностика АЛД, анализ фенотипических проявлений и особенностей течения АЛД, а также активный поиск ассоциированных состояний с АЛД и обмен этой информацией между врачами помогут осветить неясные моменты патогенеза, улучшить диагностику данной орфанной патологии, предотвратить прогрессирование урологической патологии и развитие вторичных осложнений, разработать новые тактики ведения, улучшить качество жизни, снизить вероятность инвалидизации и летальности пациентов.

### Нейрогенный мочевой пузырь

На первый план при АМН чаще всего выступает неврологическая симптоматика, проявляющаяся гиперрефлексией, нарушением чувства вибрации, спастическим парапарезом. Признаки недостаточной функции надпочечников беспокоят пациента в стадии декомпенсации, однако, после ее устранения при правильном подборе терапии пациенты не испытывают значимого дискомфорта. Урологические проявления присоединяется позже и на фоне основных неврологических жалоб меньше обращают на себя внимание [4, 11, 12]. Ранее считали, что в связи с X-сцепленным характером наследования фенотипические проявления болезни характерны лишь для мужчин. Однако в настоящее время установлено, что у женщин–носителей мутации также могут быть клинические признаки АЛД различной степени выраженности [6]. У обоих полов, помимо значимого неврологического дефицита и признаков надпочечниковой недостаточности, также могут развиваться урологические осложнения. В связи с низкой

осведомленностью медицинского персонала о существовании «женской» АЛД заболевание чаще, чем у мужчин, ошибочно диагностируется как рассеянный склероз или другая неврологическая патология [13]. Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что у 100 % дочерей-гетерозигот пациентов с АЛД выявляется повышенный уровень ОДЦЖК [14] и, соответственно, они в группе риска развития не только по развитию различных клинических вариантов заболевания, но и ассоциированных с АЛД состояний.

Основными урологическими проявлениями при АЛД являются гипогонадизм у мужчин и нейрогенный мочевой пузырь у мужчин и женщин [9, 12, 14]. Особенности течения урологических заболеваний при АЛД до настоящего времени остаются недостаточно изученными. В большинстве случаев формируется гиперактивный (гиперрефлекторный) мочевой пузырь (ГАМ). Согласно данным D. Hofreiter (2015), при АЛД симптомы ГАМ выявляются у 100 % мужчин и 86,2 % женщин. Клинически ГАМ при АЛД проявляется учащенным мочеиспусканием, повелительными (императивными) позывами на мочеиспускание, ноктурией и недержанием мочи. 67 % пациентов с АМН сообщили, что вышеуказанные симптомы были умеренными или тяжелыми и значимо снижали качество жизни [12]. Уродинамическое тестирование у пациентов с АЛД подтверждает наличие гиперактивности детрузора и диссинергии сфинктера детрузора [15].

Известно, что в акте мочеиспускания участвуют корковые и мостовой (понтинный) центры, симпатический груднопоясничный центр ( $Th_{XI}-L_{II}$ ), сакральный парасимпатический центр ( $S2-S4$ ), периферические нервы и сплетения, интрамуральные ганглии пузыря [16–18]. Упрощенный вариант анатомической классификации всех поражений нервной системы, ассоциированных с дисфункцией нижних мочевых путей, делят на надсегментарные и обусловленные изменениями в пределах периферического аппарата регуляции мочеиспускания. Между анатомической локализацией поражения нервной системы и характером нарушения функции пузыря существуют тесные корреляционные взаимоотношения. Надсегментарный нейрогенный мочевой пузырь является гиперрефлекторным (по крайней мере, до момента развития вторичной атонии мочевого пузыря) [16].

ГАМ формируется при нарушении согласованной работы спинального центра микции и церебральных центров, оказывающих нисходящее тормозящее действие на спинальные структуры.

ГАМ ассоциирован с растормаживанием активности спинальных центров. При локализации поражения выше мостового центра микции, обеспечивающего синхронность работы детрузора и сфинктеров мочевого пузыря, клиническая картина ограничивается учащенным мочеиспусканием, императивными позывами на мочеиспускание, ноктурией и недержанием мочи. Если же поражение нервной системы отмечается ниже варолиева моста, но выше сегментарных центров мочеиспускания, происходит разобщение работы сфинктеров и детрузора с развитием детрузор-сфинктерной диссинергии, приводящей к затруднению опорожнения пузыря, увеличению объема остаточной мочи и задержке мочи [16]. J. Hofer-eiter и соавт. оценили урологические проявления ГАМ у пациентов с АЛД и рассеянным склерозом, однако, различий в группах не выявили [12]. Это указывает на то, что на развитие урологической симптоматики при нейродегенеративных заболеваниях в первую очередь влияет не столько вариант заболевания, сколько локализация очагов демиелинизации. Согласно данным литературы, АМН наиболее часто ошибочно диагностируется как рассеянный склероз, особенно в женской популяции [11], поэтому, ссылаясь на вышеуказанные факты, нельзя однозначно утверждать, что в группу по оценке урологической функции не были включены пациенты с неверным диагнозом. В настоящее время полагают, что при нейродегенеративных заболеваниях очаги демиелинизации в головном мозге могут являться причиной значимых уродинамических нарушений лишь в случае двустороннего поражения понтинных микстурических центров [16, 19]. Решающее значение, вероятно, принадлежит демиелинизирующему процессу в задних и боковых канатиках спинного мозга. Предполагается, что причиной возникновения тазовых расстройств служит поражение тонких миелиновых Аδ-волокон, проводящих афферентные импульсы от мочевого пузыря трансспинально к мостовому микстурическому центру, что сопровождается снижением ингибирующей импульсации со стороны последнего и активацией рефлекторной активности на спинальном (сакральном) уровне. Афферентными волокнами спинального рефлекса опорожнения пузыря служат немиелинизированные С-волокна. Сокращения детрузора при уменьшении тормозных центральных влияний осуществляются рефлекторно, в ответ на наполнение мочевого пузыря, таким образом, формируется гиперрефлекторный мочевой пузырь. Прерывание проводящих спинальных путей вызывает нарушение как резервуарной, так и

эвакуационной функции мочевого пузыря. В этом случае сокращение детрузора сопровождается отсутствием релаксации сфинктера уретры и мышц тазового дна с формированием синдрома детрузор-сфинктерной диссинергии [16]. Гиперактивность детрузора и диссинергия сфинктера детрузора приводят к повышенному внутрипузырному давлению, изменению трофики мочевого пузыря, снижению барьерных свойств слизистой оболочки и персистированию инфекции. Хроническая ишемия детрузора вне зависимости от основного неврологического заболевания запускает склероз стенки мочевого пузыря, снижение ее растяжимости и усугубление внутрипузырной гипертензии [16, 20–22]. Как известно, внутрипузырная гипертензия способствует обратному току мочи из уретры и формированию пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса, связанного с развитием хронических воспалительных и обструктивных заболеваний мочевыводящих путей, вплоть до развития хронической почечной недостаточности [11, 20, 21]. Значимость своевременной диагностики урологической патологии при АЛД в первую очередь обусловлена сохранением почечной функции, однако, частое отсутствие правильного диагноза и низкая осведомленность медицинского персонала приводят к необратимым последствиям и развитию тяжелых осложнений. В литературе описаны случаи длительной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, осложненной развитием уростаза, дилатацией мочевыводящих путей и тяжелым уретролоханочно-ренальным рефлюксом, потребовавших инвазивных многократных ежедневных катетеризаций мочевого пузыря. При этом основной диагноз, несмотря на наличие других классических многолетних неврологических проявлений АЛД, был установлен спустя десятилетия на стадии развития урологических осложнений. Авторы данной статьи предлагают пациентам с нарушением походки и/или спастическим парапарезом нижних конечностей при исключении других очевидных причин болезни, сочетающимся с нейрогенным мочевым пузырем, проводить оценку уровня ОДЦЖК и в случае превышения их референсных значений последующее генетическое тестирование [11].

Токсическое действие ОДЦЖК, приводящее к прогрессирующей и многоочаговой демиелинизации и связанных с ними сопутствующих поражений, до сих пор остается неясным. Однако однозначно можно утверждать, что развитие нейрогенного мочевого пузыря при данной патологии связано с демиелинизацией и нейродегенерацией, но эти процессы при АЛД до конца в настоящее

время не изучены. В работе S. Hein и соавт. (2008) было выявлено, что олигодендроциты и астроциты, подвергнутые воздействию докозановой (C22:0), тетракозановой (C24:0) и гексакозановой кислот (C24:0), погибают в течение 24 ч. Помимо этого, токсичность ОДЦЖК была обусловлена дисфункцией митохондрий *in situ* и повышением уровня внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  в вышеуказанных типах клеток. При этом наиболее выраженный токсический эффект наблюдался в олигодендроцитах, продуцирующих миелин [23]. N. Kruska и соавт. (2015) сравнили воздействие сверхфизиологических концентраций ОДЦЖК (C22:0, C24:0 и C26:0) на астроциты дикого типа мышей и ABCD1-нокаутных мышей, подвергнутых воздействию сверхфизиологических концентраций ОДЦЖК. Было установлено, что митохондрии мозга ABCD1(-/-) мышей и дикого типа имеют одинаковую реакцию на ОДЦЖК, проявляющуюся повышенным образованием активных форм кислорода, нарушением синтеза аденозинтрифосфата и снижением способности поглощения  $\text{Ca}^{2+}$ . Это позволяет предположить, что отсутствие дефектного ABCD1 гена не оказывает протективного действия на митохондрии на действие сверхдоз ОДЦЖК. Однако астроциты мышей ABCD1(-/-) были более чувствительны к воздействию ОДЦЖК по сравнению с астроцитами дикого типа мышей и показали сниженную способность к восстановлению окисленных пиридиновых нуклеотидов до NAD(P)H. Выявленные различия позволяют предположить, что действие ОДЦЖК в астроцитах может быть обусловлено наличием дефектного гена [24].

Как известно, основным критерием постановки диагноза нейрогенной дисфункции мочевого пузыря при наличии неврологической патологии у пациента является присутствие симптомов нижних мочевыводящих путей. Анализируя немногочисленные данные литературы, можно сказать, что на сегодняшний день нет значимых отличий по ведению ГАМ при АМН и других нейродегенеративных заболеваниях. Предлагается использование стандартной симптоматической терапии. Основная цель – сохранение давления детрузора в пределах безопасных значений как в фазу наполнения, так и в фазу опорожнения мочевого пузыря, обеспечивающее безопасные условия для отведения мочи из верхних мочевыводящих путей в нижние мочевыводящие пути и позволяющее значительно уменьшить смертность от урологических причин у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем [10, 20]. Известно, что сильное сокращение сфинктера уретры и/или

мышц тазового дна, а также дилатация анального отдела, стимуляция генитальной области и физическая активность рефлекторно ингибируют мочеиспускание. Электрическая стимуляция афферентных волокон срамного нерва вызывает сильное подавление рефлекса мочеиспускания и сокращений детрузора. Данный вид стимуляции может облегчить восстановление баланса между активирующей и ингибирующей импульсацией на спинальном или супраспинальном уровнях. В связи с этим у пациентов с детрузорной гиперактивностью настоятельно рекомендуется применение периферической электростимуляции двигательных нервов [10]. В качестве медикаментозной терапии при ГАМ в качестве первой линии лечения целесообразно применять монотерапию М-холиноблокаторами (антимускариновыми препаратами) или спазмолитическими средствами, обладающими М-холиноблокирующим свойством или в комбинации со спазмолитиками. В случае поздней диагностики ГАМ при АЛД, осложненного развитием уростаза, дилатации мочевыводящих путей, развитием уретролоханочноренального рефлюкса, рассматриваются такие инвазивные варианты лечения, как многократные ежедневные катетеризации мочевого пузыря, постановка постоянного уретрального катетера, наложение эпизиостомы или хирургическая коррекция [10, 11, 20].

#### Гипогонадизм у мужчин

Гипогонадизм при АЛД обусловлен с одной стороны непрерывной пролиферацией герминативных клеток семенных канальцев яичек, с другой – накоплением высоких концентраций ненасыщенных жирных кислот и высокой экспрессией реактивных форм кислорода, приводящих к развитию окислительного стресса, снижению количества сперматозоидов и фрагментации ДНК в них [25]. За счет способности АЛП регулировать деградацию ОДЦЖК в процессе сперматогенеза АЛП можно рассматривать в качестве одного из ключевых его регуляторов [26]. Известно, что преобразование ОДЦЖК происходит в пероксисомах и митохондриях. В начале ОДЦЖК переносятся в пероксисомы, где подвергаются  $\beta$ -окислению в длинноцепочечные кислоты или ацетил-КоА, которые далее транспортируются в митохондрии, где происходит их дальнейшее преобразование [27]. Мутации гена ABCD1 приводят к нарушению процессов деградации и патологическому накоплению C22–C26 ОДЦЖК в тканях яичек, повреждающих интерстициальные клетки, уменьшению размеров семенных канальцев, снижению объема эякулята, в конечном итоге приводящие

к олигозооспермии, азооспермии и бесплодию. Клинически данные нарушения могут проявляться в виде развития андрогенодефицита, снижения либидо, эректильной дисфункцией, бесплодия, лабораторно – снижением уровней дегидротестостерона, тестостерона, повышением гонадотропинов [9, 26]. Однако следует отметить тот факт, что не у всех пациентов с АЛД развивается гипогонадизм, и патогенетические основы развития того или иного фенотипа болезни в настоящее время неизвестны. J.F. Lu и соавторы (1997) высказали предположение о наличии у человека модификатора(ов), связанных с формированием поражений яичек при АЛД [28]. Экспериментально было установлено, что удаление гена ABCD1 у гемизиготных самцов мышей не ассоциировано с развитием недостаточности тестикул и нарушением фертильности. Доказано, что изменения функции пероксисом связаны с нарушениями сперматогенеза, однако, условия реализации эффектов различных мутаций гена ABCD1 до настоящего времени не известны. Одним из таких модификаторов на сегодняшний день можно рассматривать изменения в гене Rex13. Экспериментально установлено, что делеция Rex13 приводит к дефектам пероксисомного биогенеза у трансгенных мышей, в частности, нокаут Rex13 в клетках Сертоли ассоциирована с так называемым Сертоли-клеточным синдромом, а также с чрезмерным увеличением концентраций триглицеридов и холестерилэфиров [29]. Кроме того, делеция Rex13 в премейотических зародышевых клетках нарушает импорт пероксисомальных матриксных белков в зародышевые клетки, что ингибирует дифференцировку на стадии круглых сперматид и вызывает азооспермию у самцов мышей [30]. В клетках Сертоли нокаутных животных наблюдались значительные изменения в уровнях экспрессии мРНК рецептора фолликулостимулирующего гормона, факторов транскрипции, ферментов и транспортеров, участвующих в метаболизме стероидов. В частности, выявлялись повышение мРНК ядерных рецепторов семейства PPAR, провоспалительных ферментов и цитокинов, нарушение гомеостаза антиоксидантных и оксидантных ферментов. В клетках Лейдига у нокаутных мышей отмечалась значимая пролиферация, в их цитоплазме выявлялись кристаллы ОДЦЖК, а также увеличение экспрессии мРНК и белков, участвующих в пероксисомальной деградации жирных кислот, митохондриальном транспорте холестерина и синтезе стероидов. W. Brennemann и соавт. (1997) выявили формирование гипогонадизма у большинства мужчин с АМН в возрасте

от 18 до 60 лет [31]. Нарушения сперматогенеза и развитие гипергонадотропного гипогонадизма, сопровождающегося повышением уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в крови, выявлялись в 60% случаев. При АМН уровни свободного тестостерона и соотношение тестостерон/лютеинизирующий гормон, отражающие функцию клеток Лейдига, были достоверно ниже по сравнению с показателями у мужчин без АМН. Данное исследование в конечном итоге подтвердило выявление дисфункции клеток Лейдига и/или Сертоли у 81,6% пациентов с АМН [31]. Однако при ранжировании по возрасту ни у одного из препубертатных пациентов с АЛД не было выявлено признаков гипогонадизма, в то время как у 42% пубертатных/взрослых мужчин отмечалось повышение концентраций лютеинизирующего или фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови. При этом нарушение функции яичек наблюдалось только в сочетании с надпочечниковой недостаточностью (гипокортицизмом) и неврологической симптоматикой [7]. Несмотря на повышение уровня гонадотропинов в крови, далеко не всегда нарушается фертильность, как показало исследование T.J. Stradomska и соавт. (2012), не выявившее увеличения риска развития бесплодия мужчин с АЛД по сравнению со здоровыми мужчинами [14]. Эректильная дисфункция при АМН выявляется у 54% мужчин [31].

Тактике ведения гипогонадизма у пациентов с АЛД посвящены единичные публикации. В 2003 году был опубликован отчет о 3-месячном применении дегидроэпиандростерона в дозировке 50 мг ежедневно, однако, значимого улучшения самочувствия у пациентов с АЛД выявлено не было [32]. Статьи последних лет указывают на необходимость скрининга гипогонадизма у мужчин при наличии клинической симптоматики. Предлагается оценка уровней тестостерона, ЛГ, ФСГ в крови. На сегодняшний день нет результатов применения препаратов андрогенов у этих больных. Пациентам с клиническими признаками дисфункции и/или при снижении уровня тестостерона рекомендовано применение тестостерон-заместительной терапии [9, 33, 34].

Работы последних лет также показали, что у мужчин с АЛД есть вероятность развития синдрома эктопии ткани надпочечников в яички (TART-синдром). Эктопии ткани надпочечников формируются из плюрипотентных стероидогенных клеток яичек вследствие хронической стимуляции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Наиболее часто гиперкортикотропинемия развивается у

пациентов, получающих в качестве заместительной гормональной терапии гидрокортизон [34]. Известно, что АКТГ изменяется в соответствии с динамикой уровня кортизола плазмы и является показателем адекватности заместительной терапии при первичной надпочечниковой недостаточности. Пик плазменной концентрации АКТГ приходится на 8–9 ч утра, когда наблюдается наименьший уровень кортизола в крови и значимо превышает референсный интервал. Примерно через 1–2 ч после приема гидрокортизона наблюдается его пиковое значение, после чего АКТГ снижается. Данные гормональные колебания связаны с коротким сроком действия и кратностью приема гидрокортизона. О развитии ТАРТ-синдрома вследствие гиперстимулирующего эффекта АКТГ при АДД стало известно лишь в последние несколько лет. Более того, эктопии ткани надпочечников в яички у этих больных могут быть ошибочно диагностированы как опухоли клеток Лейдига (Лейдигомы) и подвергнуть пациента ненужному оперативному вмешательству. Устранение стимулирующего действия АКТГ посредством назначения синтетических глюкокортикостероидов, обладающих большей АКТГ-подавляющей активностью или их добавления к гидрокортизону, у этих пациентов сопровождается уменьшением размеров эктопий надпочечников в тестикулах [14, 35].

Таким образом, при АДД как у мужчин, так и у женщин, в качестве ассоциированного состояния может формироваться ГАМ, клинические проявления которого часто скрыты за другими многочисленными неврологическими жалобами. В связи с этим высока вероятность выявления данной патологии на стадии осложнений, что значимо снижает качество и продолжительность жизни. Гипогонадизм с высокой вероятностью развивается у мужчин с «классической» картиной АМН, т. е. при сочетании неврологической симптоматики и надпочечниковой недостаточности. При этом снижение функции яичек у мужчин происходит чаще постепенно, но развитие гипогонадизма связано с наличием дополнительных до конца не изученных модификаторов, условия реализации эффектов которых требуют дальнейшего изучения. Гиперстимуляция АКТГ может стать причиной развития ТАРТ-синдрома у мужчин с АДД и гипокортицизмом.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Procko E, O'Mara ML, Bennett WFD et al. The mechanism of ABC transporters: general lessons from structural and functional studies of an antigenic peptide transporter. *The FASEB Journal* 2009;23:5:1287–1302

2. Dong B, Lv W, Xu L et al. Identification of Two Novel Mutations of ABCD1 Gene in Pedigrees with X-Linked Adrenoleukodystrophy and Review of the Literature. *International Journal of Endocrinology* 2022; 54:79781 <https://doi.org/10.1155/2022/5479781>

3. Chaudhry V, Moser HW. Nerve conduction studies in adrenomyelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:2:181–185

4. Дедов ИИ, Фадеев ВВ, Мельниченко ГА. Недостаточность надпочечников. ФГОУ «ВУНМЦ Росздздрава», М., 2006, 320

Dedov II, Fadeev VV, Melnichenko GA. Adrenal insufficiency. FGOU "VUNMC Rosszdrava", M., 2006, 320

5. Paláu-Hernández S, Rodriguez-Leyva I, Shiguetomi-Medina JM. Late onset adrenoleukodystrophy: A review related clinical case report. *eNeurologicalSci* 2019;14:62–67. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2019.01.007>

6. Campopiano R, Femiano C, Chiaravalloti MA et al. A Large Family with p.Arg554His Mutation in ABCD1: Clinical Features and Genotype/Phenotype Correlation in Female Carriers. *Genes* 2021;12:775. <https://doi.org/10.3390/genes12050775>

7. Libber SM, Migeon CJ, Brown FR et al. Adrenal and testicular function in 14 patients with adrenoleukodystrophy or adrenomyeloneuropathy. *Horm Res* 1986;24:1:1–8. doi: 10.1159/000180533

8. Kachwala I, Regelman MO. Monitoring for and Management of Endocrine Dysfunction in Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen* 2022;8:18. <https://doi.org/10.3390/ijns8010018>

9. Engelen M, Wouter JC, van Ballegoij MD et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Patients With Adrenoleukodystrophy A Consensus-Based Approach. *Neurology* 2022;99:940–951. doi:10.1212/WNL.0000000000201374 International

10. Клинические рекомендации. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей 2020 (01.06.2020) [http://disuria.ru/\\_Id/7/731\\_kr20N31G95mz.pdf](http://disuria.ru/_Id/7/731_kr20N31G95mz.pdf)

Clinical guidelines. Neurogenic lower urinary tract dysfunction (In Russ.) [http://disuria.ru/\\_Id/7/731\\_kr20N31G95mz.pdf](http://disuria.ru/_Id/7/731_kr20N31G95mz.pdf) urinary tract dysfunction (In Russ.) [http://disuria.ru/\\_Id/7/731\\_kr20N31G95mz.pdf](http://disuria.ru/_Id/7/731_kr20N31G95mz.pdf)

11. Obara K, Abe E, Shimozaawa N et al. A case of female adrenoleukodystrophy carrier with insidious neurogenic bladder. *J Gen Fam Med* 2020;21:146–147. doi: 10.1002/jgf2.314

12. Hofereiter J, Smith MD, Seth J et al. Bladder and Bowel Dysfunction Is Common in Both Men and Women with Mutation of the ABCD1 Gene for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *JIMD Reports*. doi: 10.1007/8904\_2015\_414

13. Filippa MD, Luchetti E, Prontera P et al. Heterozygous X-linked adrenoleukodystrophy-associated myelopathy mimicking primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2011;258:2:323–324. doi: 10.1007/s00415-010-5726-x

14. Stradomska TJ, Kubalska J, Janas R et al. Reproductive function in men affected by X-linked adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy *Eur J Endocrinol* 2012;166(2):291–294. doi: 10.1530/EJE-11-0490

15. Silveri M, Gennaro MD, Gatti C et al. Voiding dysfunction in x-linked adrenoleukodystrophy: symptom score and urodynamic findings Affiliations expand. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 2):2651–2653. doi: 10.1097/01.ju.0000110885.26017.b0

16. Крупин ВН, Белова АН. Нейрогенный мочевой пузырь и рассеянный склероз. *СТМ* 2011;4:126–135

Krupin VN, Belova AN. Neurogenic bladder and multiple sclerosis. *STM* 2011;4:126–135

17. Cardenas D, Mayo M, King J. Urinary tract and bowel management in the rehabilitation setting. In: R. Braddom (ed.). *Physical medicine and rehabilitation*. W.B. Saunders Company 1996;555–579

18. Erickson R. Autonomic hyperreflexia: pathophysiology and medical management. *Arch Phys Med Rehab* 1980;61:431–440

19. Fowler C. Bladder dysfunction in multiple sclerosis: causes and treatment. *MS Forum: the International MS Journal* 1995;1:3: 99–107

20. Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН и др. Урологическая патология у пациентов со Spina bifida: обзор

литературы. *Juvenis Scientia* 2022;8(5):5–15. doi: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_5-15. EDN: BXPXKD

Khudyakova NV, Pchelin IYu, Shishkin AN et al. Urological pathology in patients with Spina bifida: a review. *Juvenis Scientia* 2022;8(5):5–15 (In Russ.). doi: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_5-15. EDN: BXPXKD

21. Худякова НВ, Пчелин ИЮ, Котрова АД и соавт. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря при spina bifida: описание клинического случая и краткий обзор литературы. *Нефрология* 2022;26:4:119–126. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-119-126>

Khudyakova NV, Pchelin IYu, Kotrova AD et al. Neurogenic bladder dysfunction in spina bifida: a case report and a brief review of the literature. *Nephrologia* 2022;26:4:119–126. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-119-126>

22. Stein R, Bogaert G, Dogan HS et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn* 2020;39:1:45–57. doi: 10.1002/nau.24211

23. Hein S, Schönfeld P, Kahlert S et al. Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture. *Hum Mol Genet* 2008;17:12:1750–1761. doi: 10.1093/hmg/ddn066

24. Kruska N, Schönfeld P, Pujol A et al. Astrocytes and mitochondria from adrenoleukodystrophy protein (ABCD1)-deficient mice reveal that the adrenoleukodystrophy-associated very long-chain fatty acids target several cellular energy-dependent functions. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:5:925–936. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.01.005

25. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reprod Camb Engl* 2020;159:R189–R201. doi: 10.1530/REP-19-0452

26. Linn E, Ghanem L, Bhakta H et al. Genes Regulating Spermatogenesis and Sperm Function Associated With Rare Disorders. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:634536. doi: 10.3389/fcell.2021.634536

27. van Roermund CW, Visser T, IJst WF et al. The human peroxisomal ABC half transporter ALDP functions as a homodimer and accepts acyl-CoA esters. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2008;22:4201–4208. doi: 10.1096/fj.08-110866

28. Lu JF, Lawler AM, Watkins PA. A mouse model for X-linked adrenoleukodystrophy. 1997 Aug 19;94(17):9366–9371. doi: 10.1073/pnas.94.17.9366

29. Nenicu A, Okun JG, Hartmann MF et al. Molecular Pathogenesis of Male Infertility Due to Peroxisome Dysfunction in Sertoli Cells. *Biology of Reproduction* 2009;81:1:682. <https://doi.org/10.1093/biolreprod/81.s1.682>

30. Brauns AK, Heine M, Tödter K. A defect in the peroxisomal biogenesis in germ cells induces a spermatogenic arrest at the round spermatid stage in mice. *Sci Rep* 2019;9:9553. doi: 10.1038/s41598-019-45991-6

31. Brennemann W, Köhler W, Zierz S et al. Testicular dysfunction in adrenomyeloneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 Jul;137(1):34–39. doi: 10.1530/eje.0.1370034

32. Assies J, Haverkort EB, Lieveer R et al. Effect of dehydroepiandrosterone supplementation on fatty acid and hormone levels in patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Clin Endocrinol* 2003;59:459–466

33. Иванов НВ, Сильницкий ПА, Ворохобина НВ. Гипогонадизм у мужчин: практическое руководство для эндокринологов, урологов и генетиков. Изд-во СПбГПУ, СПб., 2010, 160

Ivanov NV, Sil'nickij PA, Vorohobina NV. Hypogonadism in men: a practical guide for endocrinologists, urologists and geneticists. Izd-vo SPb GPU, SPb., 2010, 160 (In Russ.)

34. Иванов НВ, Петруничев АЮ. Генетические синдромы в андрологии и гинекологии. Изд-во СПбГПУ, СПб., 2010;320

Ivanov NV, Petrunichev AYU. Genetic syndromes in andrology and gynecology. Izd-vo SPbGPU, SPb., 2010;320 (In Russ.)

35. Tresoldi AS, Betella N, Hasenmajer V et al. Bilateral testicular masses and adrenal insufficiency: is congenital adrenal hyperplasia the only possible diagnosis? First two cases of TARTS described in Addison-only X-linked adrenoleukodystrophy and a brief review of literature. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021;44:391–402

## Сведения об авторах:

Доц. Худякова Наталья Валерьевна, канд. мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: natalia\_temnaja@mail.ru, ORCID 0000-0003-0187-0457

Доц. Пчелин Иван Юрьевич, канд. мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: ewan2008@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

Проф. Шишкин Александр Николаевич, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Проф. Мазуренко Сергей Олегович, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: dr\_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

Доц. Воловникова Виктория Александровна, канд. мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия ВО, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: vict.volovnikova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-3429-1814>

Доц. Иванов Никита Владимирович, канд. мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41В. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра эндокринологии им. академика В.Г. Баранова. Тел.: +7 921-969-14-21, E-mail: baltic.forum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>

Доц. Смирнов Виктор Владимирович, канд. мед. наук 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии. Тел.: +79210958072, E-mail: vs@tdom.biz, <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>

Доц. Василькова Ольга Николаевна, канд. мед. наук 246000, Беларусь, г. Гомель, Ланге д. 5. Гомельский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии. Тел.: +37529 730-10-27, E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

## About the authors:

Associate professor Khudiakova Natalia Valerevna, MD, PhD Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases. Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: natalia\_temnaja@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0187-0457>

Associate professor Pchelin Ivan Yurevich, MD, PhD Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases. Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: ewan2008@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

Professor Shishkin Alexander Nikolaevich, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>

Professor Mazurenko Sergey Olegovich, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: dr\_mazurenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>

Associate professor Volovnikova Victoriia Alexandrovna, MD, PhD  
Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, 21 line VO 8a, St. Petersburg State University Department of Internal Diseases, Phone: +7 (812) 326-03-26, E-mail: vict.volovnikova@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0003-3429-1814>

Associate Professor Ivanov Nikita Vladimirovich, MD, PhD  
Affiliations: 199106, Russia, St-Peterburg, Kirochnaya 41B, North-Western State Medical University n.a. I.I.Mechnikov, Department of Endocrinology n.a. Academician V.G.Baranov, PhD, Phone: +7 921 969 14 21, E-mail: baltic.forum@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4696-9290>

Associate Professor Smirnov Victor Vladimirovich, MD, PhD  
Affiliations: 194100 Russia, St-Peterburg, Litovskaya street 2,

St. Petersburg State Pediatric Medical University. Department of Hospital Therapy with a Course of Endocrinology. Phone: +7 9210958072, E-mail: vs@tdom.biz <https://orcid.org/0000-0002-0253-4132>.

Associate professor Vasilkova Volha Nikolaevna, MD, PhD  
Affiliations: 246000, Belarus, Gomel, Lange 5, Gomel State Medical University Department of Internal Diseases №1 with courses of Endocrinology and Haematology, Phone: +37829 730-10-27, E-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

**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 30.07.2023;  
одобрена после рецензирования 01.09.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 30.07.2023;  
approved after reviewing 01.09.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

© О.Л. Борискина, В.Н. Цыган, А.Ш. Румянцев, А.А. Яковенко, 2023  
УДК [616.61-036.12 : 616.74-001.4]-092 : 577.152.24-022

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-43-51

EDN: RHVXHH

## РОЛЬ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ САРКОПЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

*Ольга Леонидовна Борискина<sup>1</sup>✉, Василий Николаевич Цыган<sup>2</sup>,  
Александр Шаликович Румянцев<sup>3</sup>, Александр Александрович Яковенко<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> ООО «АйКОН Клиникал Ресерч (Рус)», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> кафедра патологической физиологии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> кафедра нефрологии и диализа ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> okhrushcheva@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9895-7836>

<sup>2</sup> vnt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

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

<sup>4</sup> leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

### РЕФЕРАТ

Накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) тесно связано с хроническим воспалением, окислительным стрессом и может влиять на функцию мышц. Увеличение концентрации КПГ в сыворотке крови может наблюдаться у пациентов уже на начальных этапах формирования хронической болезни почек (ХБП). При этом нет необходимости в наличии нарушения толерантности к углеводам или сахарного диабета. Саркопения является одним из осложнений ХБП. Ее развитие при ХБП можно рассматривать, не только как результат эндогенной интоксикации, но и как один из вариантов преждевременного старения. Настоящий обзор литературы посвящен анализу механизмов влияния КПГ на возникновение и прогрессированию саркопении при ХБП.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, конечные продукты гликирования, саркопения

**Для цитирования:** Борискина О.Л., Цыган В.Н., Румянцев А.Ш., Яковенко А.А. Роль конечных продуктов гликирования в развитии саркопении у пациентов с ХБП. *Нефрология* 2023;27(4):43-51. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-43-51. EDN: RHVXHH

## THE ROLE OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS IN SARCOPENIA IN CKD PATIENTS

*Olga L. Boriskina<sup>1</sup>✉, Vasilii N. Tsigan<sup>2</sup>, Aleksandr S. Rumyantsev<sup>3</sup>,  
Alexandr A. Yakovenko<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> ICON Clinical Research (Rus) LCC, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Department of Pathological Physiology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Department of faculty therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Department of Propaedeutics of Internal Medicine. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup> okhrushcheva@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9895-7836>

<sup>2</sup> vnt@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>

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

<sup>4</sup> leptin-rulit@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1045-9336>

### ABSTRACT

The accumulation of glycation end products (AGEs) is closely related to chronic inflammation, oxidative stress and can affect muscle function. An increase of the concentration of AGEs in the serum can be observed in patients already at the initial stages of the formation of chronic kidney disease (CKD). At the same time, there is no need for a violation of carbohydrate tolerance or diabetes mellitus. Sarcopenia is one of the complications of CKD. Its development in CKD can be considered not only as a

result of endogenous intoxication, but also as one of the variants of premature aging. This literature review is devoted to the analysis of the mechanisms of the influence of AGEs on the occurrence and progression of sarcopenia in CKD.

**Keywords:** chronic kidney disease, advanced glycation end products, sarcopenia

**For citation:** Boriskina O.L., Tsigan V.N., Rumyantsev A.S., Yakovenko A.A. The role of advanced glycation end products in sarcopenia in CKD patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):43-51. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-43-51. EDN: RHVXHH

## ВВЕДЕНИЕ

Скелетные мышцы – одна из самых динамичных и пластичных тканей человека. Они составляют около 40 % от общей массы тела и являются депо аминокислот, так как содержат 50–75 % общей массы белков. Величина мышечной массы зависит от баланса между синтезом и распадом белка, и оба процесса определяются, главным образом, пищевым статусом и гормональным фоном [1]. Возрастные изменения также оказывают существенное влияние, причем оно во многом определяется временной динамикой перечисленных факторов. Считается, что признаки атрофии начинают появляться у мужчин несколько раньше, чем у женщин: в возрасте 28–35 и 30–37 лет соответственно. В дальнейшем процесс потери мышечной массы ожидаемо достигает максимальных значений у лиц старческого возраста. При этом у мужчин происходит медленнее: 0,64–0,70 и 0,80–0,98 % мышечной массы в год соответственно. Однако мышечная сила у женщин снижается медленнее: 3–4 и 2,5–3 % в год соответственно.

Мышечная атрофия является ожидаемым изменением, связанным с увеличением возраста [2]. Начальные морфологические признаки атрофии мышц появляются в среднем у мужчин в 28–35 лет и несколько позднее у женщин – в 30–37 лет. В дальнейшем отмечается прямая взаимосвязь между возрастом и показателями саркопении. Обращает на себя внимание, что у лиц пожилого и старческого возраста снижение мышечной силы (3–4 у мужчин и 2,5–3 % в год у женщин соответственно) намного опережает снижение мышечной массы тела (0,64–0,70 у мужчин и 0,80–0,98 % в год у женщин соответственно) [2, 3].

## Состояние мышечной системы при старении и саркопении

Саркопения – это ускоренная по сравнению с нормальным старением генерализованная потеря не только мышечной массы, но и силы, мощности, физической работоспособности [4]. Международные экспертные группы, такие как Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), в настоящее время признают важность мышечных функций в качестве основного критерия диагностики и цели лечения саркопении [5].

Саркопения является одной из важнейших

причин такого симптома, как слабость. Поэтому не вызывает сомнений ее тесная взаимосвязь с повышенным риском падений, а следовательно, госпитализаций, ограничений жизнедеятельности и смертности. Известно, что в популяции распространенность саркопении увеличивается с возрастом, затрагивая до 40 % пожилых людей, и создавая значительное экономическое бремя для здравоохранения и социальных служб во всем мире, причем прогнозы показывают, что пока эту тенденцию приостановить не удастся [6].

Поддержание здоровья мышц является важнейшим компонентом здорового старения, поскольку саркопения связана с повышенным риском падений, слабости, инвалидности, госпитализаций, потери независимости и смертности у пожилых людей. Распространенность саркопении среди пожилых людей составляет около 40 %. Учитывая глобальное постарение населения, это значительно увеличивает нагрузку на системы здравоохранения и социальных служб [6].

Однако саркопения может возникать в силу других причин, среди которых одной из наиболее частых является хроническая болезнь почек (ХБП). Первоначально такое состояние называли «уремической саркопенией» и связывали его возникновение исключительно с накоплением уремических токсинов [7, 8]. Рассматривалось наличие двух типов саркопении: один из них обусловлен поражением преимущественно дистальных (собственно нейропатия), а другой – проксимальных мышц (собственно миопатия). Саркопения обычно ассоциируется с поздними стадиями ХБП, хотя может возникать на любой стадии заболевания.

Интенсивные исследования саркопении позволили выявить несколько молекулярных механизмов, способствующих ее развитию. Они включают хроническое низкоуровневое воспаление, клеточное старение, окислительный стресс, дисфункцию митохондрий, нарушения белкового гомеостаза и дегенерацию нервно-мышечных соединений.

Саркопения при ХБП – многофакторная проблема, важную роль играют гормональные нарушения, обусловленные изменением метаболизма инсулина, инсулиноподобных факторов роста, кальцитриола, миостатина, гормона роста, поло-

вых гормонов и ангиотензина II. Эти изменения сочетаются с формированием провоспалительного статуса, наличие которого подтверждает, в частности, повышение уровней интерлейкина-1 (IL1) и -6 (IL-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Негативное влияние оказывают и другие, свойственные почечной недостаточности изменения, как, например, анемия, снижение функции сателлитных клеток, метаболический ацидоз, дисэлектролитемия, изменение баланса гипоталамических орексигенных нейропептидов, снижение потребления белка, истощение запасов гликогена и нарушение обмена АТФ в миоцитах. Неблагоприятным фоном является гиподинамия [9].

Выявление вклада каждого из этих механизмов и уточнения взаимосвязей между ними имело бы решающее значение для улучшения диагностики и лечения саркопении. Однако выполнение необходимого объема обследования каждого пациента в настоящее время невозможно в силу как технических, так и экономических причин. Поэтому приходится ориентироваться на такие суммарные показатели, как скорость объем мышечной массы, силу и производительность мышц [10–13].

Фундаментальным молекулярным механизмом старения и хронических заболеваний считается неферментативное гликирование [14–16]. Начиная с 2017 года, в опубликованных литературных обзорах обсуждается потенциальная его роль в процессах старения и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [17–19].

В исследованиях, проведенные на когортах пациентов без ХБП, было показано, что накопление конечных продуктов гликирования (КПГ) (англ. Advanced Glycation End products – AGEs) тесно взаимосвязано с выраженностью окислительного стресса и может негативно влиять на функционирование мышц [20–22]. Следовательно, КПГ могут принимать участие в развитии и прогрессировании как собственно ХБП, так и связанной с ней саркопении [23] (рисунок).

#### Конечные продукты гликирования

Камиль Майяр в 1912 г. описал реакцию карамелизации, когда при нагревании альдегидные группы сахаров взаимодействуют с аминоклупами белков с образованием обратимых оснований Шиффа, за которой следует перегруппировка Амадори, т. е. преобразование альдоз в кетозы и замедленная неферментативная реакция образования гетероциклических соединений, т. е. КПГ. Большинство моносахаридов имеют эмпирическую формулу  $(CH_2O)_n$ , где  $n$  – равно или больше трех. Основу моносахаридов составляет неразветвленная цепочка углеродных атомов, соеди-

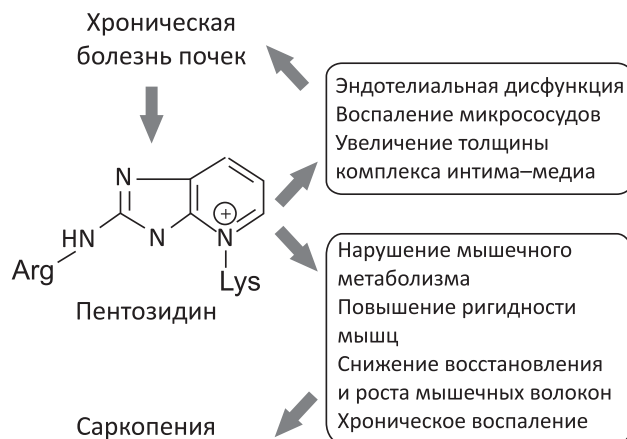


Рисунок. Предполагаемый механизм влияния КПГ на развитие ХБП и саркопении

Figure. The proposed mechanism of the influence of AGEs on the development of CKD and sarcopenia

ненных между собой одинарными связями. Один из атомов углерода связан двойной связью с атомом кислорода, образуя карбонильную группу; ко всем остальным атомам углерода присоединены гидроксильные. В молекулах моносахаридов ко всем атомам углерода, за исключением одного, присоединены гидроксильные группы. Этот один атом углерода входит в состав либо альдегидной группы, либо кетогруппы. В первом случае моносахарид называется альдозой, а во втором – кетозой. Таким образом, любой моносахарид представляет собой либо альдозу, либо кетозу. Основным представителем альдоз является глюкоза, кетоз – фруктоза.

В течение нескольких десятилетий реакция Майяра вызывала интерес исключительно у технологов пищевой промышленности. Относительно недавно медицинское сообщество признало связь КПГ с процессами ускоренного старения, особенно у пациентов с сахарным диабетом. Под КПГ понимают реакцию глюкозы не только с белками, но также липидами и нуклеиновыми кислотами. По понятным причинам эти соединения чаще всего обнаруживают у людей при гипергликемии. Однако для их накопления не обязательно наличие сахарного диабета. Активация окислительного и воспалительного стрессов также может приводить к увеличению их образования [24, 25], особенно в условиях нарушения толерантности к углеводам, которая, как нами было показано ранее, развивается у большинства пациентов на гемодиализе [26].

КПГ могут формироваться не только из источников эндогенных (вследствие реакции Майяра, особенно при старении), но и экзогенных. Некоторые современные продукты содержат относительно большое количество КПГ. В основном это связано с популярными методами приготовления

пищи, при которых продукты подвергаются воздействию сухого тепла. К ним относятся приготовление на гриле, запекание, тушение, жарение. Эти методы приготовления могут улучшить вкус, запах и внешний вид еды, но они могут повысить потребление КПП до потенциально вредного уровня. Фактически сухое тепло может увеличить количество КПП в 10–100 раз по сравнению с содержанием в сырых продуктах. Некоторые продукты, особенно животного происхождения с высоким содержанием жиров и белков, более подвержены образованию AGE во время приготовления. К продуктам с самым высоким КПП относятся мясо (особенно красное), некоторые сорта сыра, яйца, сливочное масло, маргарин, майонез, растительное масло и орехи.

Потенциальными мишенями процесса гликирования являются наиболее важные для поддержания гомеостаза белки, такие как коллаген и эластин, апоВ-липопротеин, фибриноген и альбумин [24, 27].

Химические свойства КПП зависят от их состава и могут быть разделены на:

- флюоресцентные сшивающие (Пентозидин);
- нефлюоресцентные сшивающие (Метилглиоксаль);
- не сшивающие (Карбоксиметиллизин).

Пентозидин и карбоксиметиллизин являются наиболее изученными и распространенными КПП в организме человека и могут быть обнаружены и количественно определены с помощью аутофлюоресценции кожи (АФК). Метод основан на изучении интенсивности эндогенной флюоресценции некоторых модифицированных в результате гликирования белков кожи (коллагена, эластина) при облучении ультрафиолетом при длине волны 370 нм [27].

Поступление экзогенных КПП и образование эндогенных КПП вызывают активацию различных сигнальных путей, инициируемых рядом рецепторов. Наиболее часто изучаемым рецептором у людей является рецептор конечных продуктов гликирования белков (Receptor For Advanced Glycation End Products, RAGE) – трансмембранный гликопротеин типа I, принадлежащий суперсемейству иммуноглобулинов. Наряду с RAGE, были открыты и другие рецепторы для КПП, включая рецепторы AGE-R1, -R2 и -R3 (Advanced glycation endproduct receptors 1, and 3 type), а также сквенджер-рецепторы, такие как стабиллин-1 и стабиллин-2. Что касается биологической роли RAGE, то помимо активации ядерного фактора  $\kappa$ B и медиации воспаления, он регулирует экспрессию фактора некроза опухоли- $\alpha$ , а также участвует

в развитии окислительного стресса [28] и негативно влияет на функции эндотелия [29]. Будучи рецептором с множеством локусов связывания, он взаимодействует с различными молекулами, такими как белок-предшественник амилоид-бета (ABPP), моноклеарные фагоциты и лимфоциты, S100-кальгранулины (S100A12, S100B) и амфотерин [30]. Благодаря этому он может активировать различные метаболические пути, включая ERK1/2 (белковые киназы, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток, в ответе клеток на стрессовые факторы и воспаление) и p53, а также митоген-активированные протеинкиназы (Mitogen-activated protein kinase, MAPKs). Кроме того, RAGE играет важную роль в усилении воспалительных реакций *in vivo*, что приводит к таким биологическим последствиям, как синтез активных форм кислорода, нарушение механизмов восстановления ДНК и изменение биологической активности КПП-модифицированных молекул [14].

Растворимая форма этого рецептора (sRAGE) изучается как возможный биомаркер для прогнозирования риска заболеваний и потенциальных негативных исходов, так как ее высокий уровень в сыворотке крови крови характерен для воспалительного стресса [30, 31].

#### **Накопление конечных продуктов гликирования при ХБП**

Почки играют решающую роль в метаболизме и выведении КПП. У здоровых людей после фильтрации в клубочках они попадают в проксимальные канальцы, где метаболизируются до неактивных соединений, и выводятся из организма с мочой. При снижении экскреторной функции почки этот процесс нарушается. Кроме того, в результате активации оксидативного и воспалительного стрессов увеличивается их синтез [32–34]. Ретенция уремических токсинов способствует накоплению КПП через механизм карбонильного стресса [35].

Повышенные концентрации КПП могут вызывать повреждение почек как на гломерулярном, так и на канальцевом уровне, что усиливают уже существующие окислительный стресс, хроническое низкоуровневое воспаление и отложение липидов в тубулярном аппарате.

В конце прошлого века был открыт механизм реабсорбции в проксимальных канальцах профильтрованных белков путем эндоцитоза, в котором участвуют гликопротеины мегалин (молекулярная масса 600 кДа) и кубилин (молекулярная масса 460 кДа). Оба белка экспрессируются в щеточной кайме эпителия проксимальных ка-

нальцев. Оказалось, что мегалин-кубилиновый механизм способствует эндоцитозу КПП-модифицированных белков. Увеличение концентрации последних в первичной моче приводит не только к активации RAGE, но и к «перегрузке» лизосомального аппарата эндотелицитов и повреждению проксимальных канальцев. Мегалин присутствует на поверхности ножковых отростков подоцитов. Вероятно этим можно объяснить то, что в эксперименте на животных КПП вызывали утолщение базальных мембран и расширение мезангиального матрикса. Кроме того, прямое КПП-индуцированное повреждение клубочков может способствовать повышению уровня циркулирующих КПП, что ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска, и смертности как у пациентов, получающих консервативную, так и заместительную терапию [36–44]. Причем это характерно как для пациентов с сахарным диабетом, так и без него.

Многочисленные наблюдательные исследования и мета-анализ пациентов на гемодиализе подтвердили, что повышение АФК может быть независимым фактором риска смертности от всех причин, даже после коррекции на предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, уровни сывороточного альбумина и С-реактивного белка [45–48]. Аналогичным образом АФК представляется независимым фактором риска повышенной смертности у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе [49, 50]. Но и на более ранних стадиях ХБП прослеживалась взаимосвязь с общей смертностью. Так, S.D. Fraser и соавт. оценили АФК у 1707 человек с ХБП 3 стадии (средняя рСКФ  $52,5 \pm 10,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). После периода наблюдения в 3,6 года АФК ассоциировался с увеличением смертности от всех причин, даже после введения поправки на возраст и пол; однако, в дальнейшем ходе пошагового регрессионного анализа, учитывающего другие факторы риска, эта ассоциация перестала быть статистически значимой [51]. Повышение уровня sRAGE также связано с риском смертности у диализных пациентов [52–55]. Уровень гликированного альбумина, как ранний предшественник КПП, коррелировал с ухудшением общего прогноза у пациентов, находящихся на диализе [56].

#### **Влияние конечных продуктов гликирования на функции мышц**

В связи с тем, что КПП накапливаются по мере снижения СКФ, их можно рассматривать в качестве уремических токсинов. Одного этого достаточно, чтобы предположить негативное влияние КПП непосредственно на мышечную ткань. К

возможным патофизиологическим механизмам можно отнести уже упоминавшиеся: активацию RAGE, низкоуровневое системное воспаление, нерациональное питание, дисфункцию эндотелия. В настоящее время большинство исследований, касающихся влияния КПП на функцию мышц и их роли в возникновении и прогрессировании саркопении, проводятся у пациентов с сахарным диабетом, злокачественными заболеваниями и при старении [20, 22]. Однако подчеркнем, что механизмы влияния КПП у пациентов с ХБП без СД изучены недостаточно.

Хорошо известно, что в мышцах миобласты дифференцируются в миоциты. Все, что может способствовать утрате миобластов и дисфункции миоцитов, влияет на массу скелетных мышц и способствует развитию саркопении. КПП могут вызывать внутриклеточное повреждение ключевых молекул и органелл миоцитов (например митохондрий), усиливая воспаление [19, 57, 58] и окислительный стресс посредством внутриклеточной сигнализации, опосредованной RAGE [14–16]. Кроме того, КПП могут ослаблять другие компоненты опорно-двигательного аппарата (кости, хрящи, сухожилия, связки) по аналогичным путям, усиливая, например, жесткость и ригидность соединительных тканей, усиливая апоптоз клеток-мишеней и увеличивая экспрессию прооксидантных и провоспалительных медиаторов [19, 57]. Кроме того, обнаружено влияние КПП на структуру и функцию коллагена во внеклеточном матриксе путем образования поперечных связей [18, 57].

Повышение уровня КПП может вызвать миостеатоз, а также индуцировать переход быстрых мышечных волокон в медленные [22, 59, 60].

В то же время, повышенная экспрессия RAGE на клеточной мембране и приводит к последующей активации липогенного пути SCAP (Sterol regulatory element-binding protein cleavage-activating protein; SREBP cleavage-activating protein, Белок, активирующий расщепление SREBP). Он играет роль сенсора уровня холестерина в клетке и регулирует активацию SREBP/SREBP sterol regulatory element binding protein, выступая в качестве транскрипционного фактора, который связывается с регуляторными элементами для увеличения экспрессии генов, отвечающих за синтез холестерина и других липидов, а также может быть связующим звеном между внутриклеточным накоплением КПП и истощением мышц [61].

Кроме того, КПП могут ингибировать дифференцировку миобластов, соответственно, ускоряя их гибель. Как в мышинных, так и в человеческих

клеточных линиях, было замечено, что концентрация КПП также связана с уменьшением диаметра мышечных волокон и увеличением экспрессии MAFbx (muscle atrophy F-box), белка убиквитин-протеасомного пути, который может вызывать деградацию внутриклеточных протеинов в скелетных мышцах [62]. Было показано, что активация RAGE влияет на атрофию мышечных волокон и воспаление, в то время как его отсутствие, по-видимому, задерживает потерю мышечной массы и силы [22]. Более того, на мышинной модели было продемонстрировано, что фармакологическое ингибирование RAGE может обратить изменения в скелетных мышцах, вызванные старением [63], что негативное влияние КПП на миофибриллы и миогенез может быть предотвращено ингибитором КПП [62] и что путь КПП-RAGE может играть решающую роль в индукции миопатии [64].

Вызванные КПП структурные изменения в клеточных белках могут привести к функциональным нарушениям ключевых клеточных структур, таких как митохондрии [16, 18, 64]. Митохондрии участвуют во многих фундаментальных клеточных процессах скелетных мышц, таких как энергообеспечение, гомеостаз кальция и регуляция апоптоза [63]. В ряде исследований были представлены доказательства роли митохондрий в возникновении саркопении. При ХБП наблюдается значительное увеличение генерации активных форм кислорода. Снижение экскреторной функции почек способствует накоплению КПП и активации порочного круга воспаления, что может усугубить митохондриальную дисфункцию. Хотя модуляция оси AGE/RAGE была предложена в качестве объяснения усиления повреждения митохондрий, связь между RAGE, митохондриями и воспалением и их роль в возникновении саркопении при ХБП изучены недостаточно [65].

У пациентов с терминальной стадией ХБП повышенный уровень КПП был связан с синдромом белково-энергетической недостаточности из-за их способности вызывать катаболизм белка, а также увеличивать затраты энергии с дальнейшим снижением массы тела [59, 66, 67]. В недавнем исследовании M.E. Suliman et al. подтвердили, что уровень пентозидина в плазме крови связан с воспалением и развитием недостаточности питания [67]. Важную роль в развитии саркопении играют провоспалительные цитокины. В частности, один из наиболее изученных членов этой группы веществ – фактор некроза опухоли- $\alpha$  индуцирует анорексию, одновременно стимулируя как процессы деградации белков, так и ингибируя их синтез [68–70].

Окислительный стресс и КПП активируют активность митопротеаз [71]. Модулируя активность митохондриальных белков, эти ферменты регулируют ответ митохондрий на стресс. Было показано, что снижение уровня протеазы LONP1 при старении и отсутствие HTRA2/OMI приводят к повышению уровня модифицированных митохондриальных белков, снижению биогенеза митохондрий и нарушению активации митохондриального ответа на несложившиеся белки (mtUPR – путь, по которому сигналы из митохондрий поступают в ядро клетки для активации защитных генов, восстанавливающих правильные условия сворачивания митохондриальных белков) [72, 73].

В недавнем исследовании J. Yabuuchi et al. продемонстрировали, что у ослабленных пациентов уровень КПП в сыворотке крови был значительно повышен, а у пациентов на диализе КПП были обратно взаимосвязаны с физической работоспособностью и силой мышц [59]. В исследовании L de F. Fonseca et al. были представлены доказательства того, что у пациентов на программном гемодиализе имеется взаимосвязь между накоплением КПП и снижением жесткости и плотности мышц [74].

В наблюдательных исследованиях, проведенные у пожилых людей, а также у пациентов с СД, было показано, что уровень КПП обратно коррелирует с силой и массой мышц. В частности, увеличение концентрации пентозидина сопровождалось снижением аппендикулярной массы скелетной мускулатуры, в связи с чем он может рассматриваться в качестве одного из биологических маркеров саркопении [20, 75].

ХБП характеризуется среди прочих осложнений инсулинорезистентностью. Дефекты в сигнализации инсулина могут способствовать развитию саркопении. Инсулин является анаболическим гормоном. Известно, что инсулинорезистентность и снижение уровня инсулина коррелируют с распадом белка, в то время как повышение уровня инсулина стимулирует синтез белка [76]. КПП могут быть связующим звеном между инсулинорезистентностью и потерей мышечной массы. У мышей на диете с высоким содержанием жиров и КПП наблюдалось снижение чувствительности к инсулину [77].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КПП играют важную роль в развитии саркопении. КПП могут ухудшать состояние мышц, благодаря широкому спектру механизмов, начиная от нарушения всасывания в тонкой кишке, заканчивая негативным влиянием на процессы синтеза и усиление катаболизма белков, увеличения

проницаемости клеточных мембран миоцитов, нарушения функции митохондрий и ряда других процессов разрушения мышц. Ограничение продуктов с высоким содержанием КПП и попытки таргетных воздействий на основные эндогенные пути их формирования можно отнести к важным стратегиям предупреждения развития и коррекции саркопении у пациентов с ХБП независимо от наличия или отсутствия СД.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int* 2015 Mar;96(3):183–195. doi: 10.1007/s00223-014-9915-y
2. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Behav Genet* 2015;45:183–195. doi: 10.1007/s00223-014-9915-y
3. Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. *Scand J Med Sci Sports* 1995;5: 129–142. doi: 10.1111/j.1600-0838.1995.tb00026.x]
4. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M, Kyle W, Ma M, Bchir MB, Mrcs C. Sarcopenia, dynapenia and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol* 2012; 3:260. doi: 10.3389/fphys.2012.00260]
5. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet* 2019; 393: 2636–2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9]
6. Francis P, Lyons M, Piasecki M, McPhee J, Hind K, Jakeman P. Measurement of muscle health in aging. *Biogerontology* 2017; 18: 901–911. doi:10.1007/s10522-017-9697-5
7. Serratrice G, Toga M, Roux H, Murisasco A, de Bisschop G. Neuropathies, myopathies et neuromyopathies chez des urémiques chroniques [Neuropathies, myopathies and neuromyopathies in chronic uremic patients]. *Presse Med* (1893) 1967 Sep 16;75(37):1835–1838. French]
8. Bruyère O, Beaudart C, Ethgen O, Reginster JY, Locquet M. The health economics burden of sarcopenia: a systematic review. *Maturitas* 2019; 119: 61–69. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.11.003]
9. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(9): 1655–1665. doi: 10.1093/ndt/gft07]
10. Pereira RA, Cordeiro AC, Avesani CM, Carrero JJ, Lindholm B, Amparo FC, Amodeo C, Cuppari L, Kamimura MA. Sarcopenia in chronic kidney disease on conservative therapy: Prevalence and association with mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30: 1718–1725. doi: 10.1093/ndt/gfv133]
11. Mankhong S, Kim S, Moon S, Kwak HB, Park DH, Kang JH. Experimental Models of Sarcopenia: Bridging Molecular Mechanism and Therapeutic Strategy. *Cells* 2020; 9. doi: 10.3390/cells9061385
12. Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 504–516. doi:10.1038/nrneph.2014.112]
13. Souza VA de, Oliveira D de, Mansur HN, Fernandes NM da S, Bastos MG. Sarcopenia in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol* 2015; 37: 98–105. doi: 10.5935/0101-2800.20150014]
14. Watanabe H, Enoki Y, Maruyama T. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease: Factors, Mechanisms, and Therapeutic Interventions. *Biol Pharm Bull* 2019; 42: 1437–1445. doi: 10.1248/bpb.b19-00513]
15. Sifuentes-Franco S, Pacheco-Moisés FP, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG. The Role of Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Autophagy in Diabetic Polyneuropathy. *J Diabetes Res* 2017; 2017. doi: 10.1155/2017/1673081
16. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, Gugliucci A, Kapahi P. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab* 2018; 28: 337–352. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.014]
17. Reynaert NL, Gopal P, Rutten EPA, Wouters EFM, Schalkwijk CG. Advanced glycation end products and their receptor in age-related, non-communicable chronic inflammatory diseases; Overview of clinical evidence and potential contributions to disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2016; 81: 403–418. doi: 10.1016/j.biocel.2016.06.016
18. Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864: 3631–3643. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.08.036
19. Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr Metab (Lond)* 2018; 15. doi: 10.1186/s12986-018-0306-7
20. Olson LC, Redden JT, Schwartz Z, Cohen DJ, McClure MJ. Advanced glycation end-products in skeletal muscle aging. *Bioengineering* 2021; 8. doi: 10.3390/bioengineering811016]
21. Suzuki A, Yabu A, Nakamura H. Advanced glycation end products in musculoskeletal system and disorders. *Methods* 2022; 203: 179–186. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.09.012
22. Eguchi Y, Toyoguchi T, Inage K, Fujimoto K, Orita S, Suzuki M, Kanamoto H, Abe K, Norimoto M, Umimura T, Koda M, Furuya T, Aoki Y, Nakamura J, Akazawa T, Takahashi K, Ohtori S. Advanced glycation end products are associated with sarcopenia in older women: aging marker dynamics. *J Women Aging* 2021; 33: 328–340. [PMID: 31770087 doi: 10.1080/08952841.2019.1697161]
23. Mori H, Kuroda A, Ishizu M, Ohishi M, Takashi Y, Otsuka Y, Taniguchi S, Tamaki M, Kurahashi K, Yoshida S, Endo I, Aihara K, Funaki M, Akehi Y, Matsuhisa M. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 1332–1340. [PMID: 30677242 doi: 10.1111/jdi.13014]
24. Chiappalupi S, Sorci G, Vukasinovic A, Salvadori L, Sagheddu R, Coletti D, Renga G, Romani L, Donato R, Riuizi F. Targeting RAGE prevents muscle wasting and prolongs survival in cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020; 11: 929–946. [PMID: 32159297 doi: 10.1002/jcsm.12561]
25. Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 93: 803–813. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.034
26. Румянцев АШ, Филинчук ПЮ, Коростелева НЮ, Панина ИЮ. Скрининг инсулинорезистентности у больных на гемодиализе. *Нефрология* 2020;24(1):51–59. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59>;
- Rumyantsev AS, Filinyuk PY, Korosteleva NYu, Panina IYu. Screening of insulin resistance in patients with hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-51-59>
27. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules* 2015; 5: 194–222. doi: 10.3390/biom5010194
28. Cho S-J, Roman G, Yeboah F, Konishi Y. The Road to Advanced Glycation End Products: A Mechanistic Perspective. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1653–1671. doi:10.2174/092986707780830989
29. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'Nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019. doi: 10.1155/2019/3085756
30. Meerwaldt R, Graaf R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW, Gans ROB, Smit AJ. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia* 2004; 47: 1324–1330. doi: 10.1007/s00125-004-1451-2]
- Kobori T, Ganesh D, Kumano-Kuramochi M, Torigoe K, Machida S. Assay for advanced glycation end products generating intracellular oxidative stress through binding to its receptor. *Anal Biochem* 2020; 611. doi: 10.1016/j.ab.2020.114018
31. Horiuchi S, Sakamoto Y, Sakai M. Scavenger receptors for oxidized and glycated proteins. *Amino Acids* 2003; 25: 283–292. doi: 10.1007/s00726-003-0029-5
32. Bucciarelli LG, Wendt T, Rong L, Lalla E, Hofmann MA, Goova MT, Taguchi A, Yan SF, Yan SD, Stern DM, Schmidt AM. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *CMLS, Cell Mol Life Sci* 2002; 59: 1117–1128. doi: 10.1007/s00018-002-8491-x
33. Erusalimsky JD. The use of the soluble receptor for advanced

glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes. *Redox Biol* 2021; 42. doi: 10.1016/j.redox.2021.101958

34. Bucala R, Vlassara H. Advanced Glycosylation End Products in Diabetic Renal and Vascular Disease. *American Journal of Kidney Disease* 1995; 26: 875–888. doi:10.1016/0272-6386(95)90051-9

35. Юрьева ЭА, Новикова НН, Длин ВВ, Воздвиженская ЕС. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):12–22. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22>

Yurieva EA, Novikova NN, Dlin VV, Vozdvizhenskaya ES. Molecular stress and chronic metabolic disorders. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020;65(5):12–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22>

36. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawano K, Ochi H. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000; 49: 1030–1035. doi: 10.1053/meta.2000.7738

37. Payson Oberg B, Mcmenamin E, Lucas FL, Mcmonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65: 1009–1016. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00465.x

38. Haraguchi R, Kohara Y, Matsubayashi K, Kitazawa R, Kitazawa S. New insights into the pathogenesis of diabetic nephropathy: Proximal renal tubules are primary target of oxidative stress in diabetic kidney. *Acta Histochem Cytochem* 2020; 53: 21–31. doi: 10.1267/ahc.20008

39. Sun H, Chen J, Hua Y, Zhang Y, Liu Z. New insights into the role of empagliflozin on diabetic renal tubular lipid accumulation. *Diabetol Metab Syndr* 2022; 14. doi: 10.1186/s13098-022-00886-x

40. Kaifu K, Ueda S, Nakamura N, Matsui T, Yamada-Obara N, Ando R, Kaida Y, Nakata M, Matsukuma-Toyonaga M, Higashimoto Y, Fukami K, Suzuki Y, Okuda S, Yamagishi S ichi. Advanced glycation end products evoke inflammatory reactions in proximal tubular cells via autocrine production of dipeptidyl peptidase-4. *Microvasc Res* 2018; 120: 90–93. [PMID: 30056058 doi:10.1016/j.mvr.2018.07.004]

41. Liu B, Sun T, Li H, Qiu S, Li Y, Zhang D. Proximal tubular RAGE mediated the renal fibrosis in UUO model mice via upregulation of autophagy. *Cell Death Dis* 2022; 13. [PMID: 35461309 doi: 10.1038/s41419-022-04856-z]

42. Tezuka Y, Nakaya I, Nakayama K, Nakayama M, Yahata M, Soma J. Methylglyoxal as a prognostic factor in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2019;24:943–950. [PMID: 30407693 doi: 10.1111/nep.13526]

43. Vettoretti S, Caldiroli L, Armelloni S, Ferrari C, Cesari M, Messa P. Sarcopenia is associated with malnutrition but not with systemic inflammation in older persons with advanced CKD. *Nutrients* 2019; 11. [PMID: 31248132 DOI: 10.3390/nu11061378]

44. Koorman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, Shiels PG, Stenvinkel P. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313: F938–F950. [PMID: 28701312 doi: 10.1152/ajprenal.00256.2017]

45. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L, Marre S, Cassottana P, Lucà S, Vettoretti S, Borrelli S, Conte G, Minutolo R. Associations of left ventricular hypertrophy and geometry with adverse outcomes in patients with CKD and hypertension. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 11: 271–279. [PMID: 26668021 doi: 10.2215/CJN.06980615]

46. Calviño J, Cigarran S, Gonzalez-Tabares L, Menendez N, Latorre J, Cillero S, Millan B, Cobelo C, Sanjurjo-Amado A, Quispe J, Garcia-Enriquez A, Carrero JJ. Advanced glycation end products (AGEs) estimated by skin autofluorescence are related with cardiovascular risk in renal transplant. *PLoS One* 2018; 13. [PMID: 30067789 doi: 10.1371/journal.pone.0201118]

47. Hörner DV, Taal MW. Skin autofluorescence: An emerging biomarker in persons with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019; 28: 507–512. [PMID: 31589190 doi: 10.1097/MNH.0000000000000549]

48. Cavero-Redondo I, Soriano-Cano A, Alvarez-Bueno C,

Cunha PG, Mart Inez-Hortelano JA, Garrido-Miguel M, Berlanga-Mac C, Mart Inez-Vizca V. Skin Autofluorescence-Indicated Advanced Glycation End Products as Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality in High-Risk Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc* (e-pub ahead of print 2018; doi:10.1161/JAHA.118.009833)

49. Gerrits EG, Lutgers HL, Smeets GHW, Groenier KH, Smit AJ, Gans ROB, Bilo HJG. Skin Autofluorescence: A Pronounced Marker of Mortality in Hemodialysis Patients. *Nephron Extra* 2012; 2: 184–191. doi: 10.1159/000339282

50. Nongnuch A, Davenport A. Skin autofluorescence advanced glycosylation end products as an independent predictor of mortality in high flux haemodialysis and haemodialysis patients. *Nephrology* 2015; 20: 862–867. [PMID: 26014842 doi: 10.1111/nep.12519]

51. Siritopol D, Hogas S, Veisa G, Mititui I, Volovat C, Apetrii M, Onofriescu M, Busila I, Oleniuc M, Covic A. Tissue advanced glycation end products (AGEs), measured by skin autofluorescence, predict mortality in peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 563–569. [PMID: 25425437 doi: 10.1007/s11255-014-0870-3]

52. Mácsai E, Benke A, Kiss I. Skin Autofluorescence and Mortality in Patients on Peritoneal Dialysis. *Medicine (United States)* 2015; 94: e1933. [PMID: 26559261 doi: 10.1097/MD.0000000000001933]

53. Fraser SDS, Roderick PJ, McIntyre NJ, Harris S, McIntyre CW, Fluck RJ, Taal MW. Skin autofluorescence and all-cause mortality in stage 3 CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014; 9: 1361–1368. [PMID: 24875193 doi: 10.2215/CJN.09510913]

54. Steenbeke M, Speeckaert R, Desmedt S, Glorieux G, Delanghe JR, Speeckaert MM. The Role of Advanced Glycation End Products and Its Soluble Receptor in Kidney Diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23. [PMID: 35408796 doi: 10.3390/ijms23073439]

55. Dozio E, Ambrogi F, De Cal M, Vianello E, Ronco C, Corsi Romanelli MM. Role of the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a prognostic factor for mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Mediators Inflamm* 2018; 2018. [PMID: 30410419 doi: 10.1155/2018/1347432]

56. Jung ES, Chung W, Kim AJ, Ro H, Chang JH, Lee HH, Jung JY. Associations between soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and S100A12 (EN-RAGE) with mortality in long-term hemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 2017; 32: 54–59. [PMID: 27914132 doi: 10.3346/jkms.2017.32.1.54]

57. Dozio E, Vettoretti S, Caldiroli L, Nerini-Molteni S, Tacchini L, Ambrogi F, Messa P, Corsi Romanelli MM. Advanced glycation end products (Age) and soluble forms of age receptor: Emerging role as mortality risk factors in CKD. *Biomedicines* 2020; 8: 1–12. [doi: 10.3390/biomedicines8120638]

58. Dozio E, Corradi V, Proglia M, Vianello E, Menicanti L, Rigolini R, Caprara C, de Cal M, Corsi Romanelli MM, Ronco C. Usefulness of glycated albumin as a biomarker for glucose control and prognostic factor in chronic kidney disease patients on dialysis (CKD-G5D). *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 140: 9–17. [PMID: 29596954 doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.017]

59. Gautieri A, Passini FS, Silván U, Guizar-Sicairos M, Carimati G, Volpi P, Moretti M, Schoenhuber H, Redaelli A, Berli M, Snedeker JG. Advanced glycation end-products: Mechanisms of aged collagen from molecule to tissue. *Matrix Biology* 2017; 59: 95–108. [PMID: 27616134 doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.001]

60. Riuzzi F, Sorci G, Sagheddu R, Chiappalupi S, Salvadori L, Donato R. RAGE in the pathophysiology of skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 1213–1234. [PMID: 30334619 doi: 10.1002/jcsm.12350]

61. Yabuuchi J, Ueda S, Yamagishi S ichi, Nohara N, Nagasawa H, Wakabayashi K, Matsui T, Yuichiro H, Kadoguchi T, Otsuka T, Gohda T, Suzuki Y. Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease. *Sci Rep* 2020; 10. [PMID: 33077879 doi: 10.1038/s41598-020-74673-x]

62. Diesel W, Knight BK, Noakes TD, Swanepoel CR, van Zyl Smit R, Kaschula ROC, Sinclair-Smith CC. Morphologic Features of the Myopathy Associated With Chronic Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases* 1993; 22: 677–684. [PMID: 8238013 doi: 10.1016/S0272-6386(12)80430-6]

63. Mastrocola R, Nigro D, Chiazza F, Medana C, Dal Bello F, Boccuzzi G, Collino M, Aragno M. Fructose-derived advanced glycation end-products drive lipogenesis and skeletal muscle re-

programming via SREBP-1c dysregulation in mice. *Free Radic Biol Med* 2016; 91: 224–235. [PMID: 26721591 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.022]

64. Chiu CY, Yang R, Sen, Sheu ML, Chan DC, Yang TH, Tsai KS, Chiang CK, Liu SH. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *Journal of Pathology* 2016; 238: 470–482. [PMID: 26586640 doi: 10.1002/path.4674]

65. Davis HM, Essex AL, Valdez S, Deosthale PJ, Aref MW, Allen MR, Bonetto A, Plotkin LI. Short-term pharmacologic RAGE inhibition differentially affects bone and skeletal muscle in middle-aged mice. *Bone* 2019; 124: 89–102. [PMID: 31028960 doi: 10.1016/j.bone.2019.04.012]

66. Daussin FN, Boulanger E, Lancel S. From mitochondria to sarcopenia: Role of inflammaging and RAGE-ligand axis implication. *Exp Gerontol* 2021; 146. [PMID: 33484891 doi: 10.1016/j.exger.2021.111247]

67. Dozio E, Vettoretti S, Lungarella G, Messa P, Romanelli MMC. Sarcopenia in chronic kidney disease: Focus on advanced glycation end products as mediators and markers of oxidative stress. *Biomedicine* 2021; 9. [doi: 10.3390/biomedicine9040405]

68. Semba RD, Arab L, Sun K, Nicklett EJ, Ferrucci L. Fat mass is inversely associated with serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, in adults. *Journal of Nutrition* 2011; 141: 1726–1730. [PMID: 21775524 doi: 10.3945/jn.111.143172]

69. Suliman ME, Heimbürger O, Bárány P, Anderstam B, Pecoits-Filho R, Ayala ER, Qureshi AR, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14: 1614–1622. [PMID: 12761263 doi: 10.1097/01.ASN.0000067413.32377.CF]

70. Nediani C, Dinu M. Oxidative Stress and Inflammation as Targets for Novel Preventive and Therapeutic Approaches in Non-Communicable Diseases II. *Antioxidants* 2022; 11. [doi: 10.3390/antiox11050824]

71. Flores EA, Bistrian BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of Tumor Necrosis Factor/ Cachectin Promotes Muscle Catabolism in the Rat A Synergistic Effect with Interleukin 1. *J Clin Invest* 1989; 83: 1614–1622

72. Kalantar-Zadeh K, Alp Ikizler T, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 42: 864. [doi: 10.1053/S0272-6386(03)01005-9]

73. Quirós PM, Langer T, López-Otín C. New roles for mitochondrial proteases in health, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015; 16: 345–359. [PMID: 25970558 doi: 10.1038/nrm3984]

74. Koltai E, Hart N, Taylor AW, Goto S, Ngo JK, Davies KJA, Radak Z. Age-associated declines in mitochondrial biogenesis and protein quality control factors are minimized by exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303. [PMID: 22573103 doi: 10.1152/ajpregu.00337.2011]

75. Zhou H, Yuan D, Gao W, Tian J, Sun H, Yu S, Wang J, Sun L. Loss of high-temperature requirement protein A2 protease activity induces mitonuclear imbalance via differential regulation of mitochondrial biogenesis in sarcopenia. *IUBMB Life* 2020; 72: 1659–1679. [PMID: 32353215 doi: 10.1002/iub.2289]

76. Proud CG. Regulation of protein synthesis by insulin. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 213–216. doi: 10.1042/BST20060213

77. Sandu O, Song K, Cai W, Zheng F, Uribarri J, Vlassara H. Insulin Resistance and Type 2 Diabetes in High-Fat-Fed Mice Are Linked to High Glycotoxin Intake. *Diabetes* 2005; 54: 2314–2319. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2314

#### Сведения об авторах:

Старший специалист Борискина Ольга Леонидовна  
109028, Москва, Серебрянская наб., д. 29, офис 85. ООО «АйКОН Клиникал Ресерч (Рус)». Тел.: +7-921-866-2006, e-mail: okhrushcheva@ya.ru, ORCID ID: 0000-0001-9895-7836

Проф. Цыган Василий Николаевич, д-р мед. наук  
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ. E-mail: vnt@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1199-0911

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Пер вый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

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

#### About the authors:

Senior Clinical Research Associate Olga L. Boriskina, ICON Clinical Research (Rus) LCC, 109028, Russia, Moscow, 29, Serebryanicheskaya nab., office 85. Phone: +7-921-866-2006, e-mail: okhrushcheva@ya.ru, ORCID ID: 0000-0001-9895-7836

Prof. Vasiliy N. Tsigan, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Pathological Physiology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov MO RF, 194044, Russia, St. Petersburg, 6, Akademika Lebedeva str., e-mail: vnt@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1199-0911

Prof. Rumyantsev Aleksandr Shalikhovich, MD, PhD, DMedSci  
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, Department of faculty therapy. Phone: +7 (812) 326-03-26. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propae- tics of Internal Medicine. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

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

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

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

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

Статья поступила в редакцию 01.09.2023;  
одобрена после рецензирования 10.10.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 01.09.2023;  
approved after reviewing 10.10.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

## ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© М.О. Пятченков, А.Ш. Румянцев, С.П. Саликова, Е.В. Щербаков, Д.Е. Бессонов, К.С. Дорошук, 2023  
УДК 616-073.27-06 : 616.33/34

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-52-63  
EDN: PCSFQU

# СТРУКТУРА ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Михаил Олегович Пятченков<sup>1✉</sup>, Александр Шаликович Румянцев<sup>2</sup>,  
Светлана Петровна Саликова<sup>3</sup>, Евгений Вячеславович Щербаков<sup>4</sup>,  
Дмитрий Евгеньевич Бессонов<sup>5</sup>, Ксения Сергеевна Дорошук<sup>6</sup>

<sup>1,3,4,5,6</sup>Кафедра нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;  
<sup>2</sup>кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;  
<sup>3</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>pyatchenkovMD@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>  
<sup>2</sup>rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>  
<sup>3</sup>salikova.1966@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>  
<sup>4</sup>evgenymeda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>  
<sup>5</sup>vmeda\_12@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9243-276X>  
<sup>6</sup>kseniia1001@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-2027-1590>

## РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Для пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, характерен широкий спектр сопутствующих заболеваний, включая кардиоваскулярные, минерально-костные, нутриционные, когнитивные, различные метаболические нарушения и анемию. Между тем, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у этой категории больных остается в значительной степени неисследованной. **ЦЕЛЬ:** изучить структуру патологии ЖКТ у больных, получающих лечение программным гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 180 гемодиализных больных (102 мужчины, медиана возраста 60[47;68] лет) с помощью опросника GSQ (Gastrointestinal Symptoms Questionnaire) оценены распространенность и степень выраженности гастроинтестинальных симптомов (ГИС), частота и консистенция стула за последний месяц. Также проанализированы результаты ультразвукового исследования (УЗИ), фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), комплексного лабораторного обследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Общая распространенность ГИС составила 77,2 % (139/180). Наиболее частыми жалобами были запоры и боли в животе, которые отметили, соответственно, 65(46,8 %) и 57(41 %) больных. Наиболее распространенным вариантом частоты стула было одно опорожнение кишечника в день. Чаще всего выявляли третий, четвертый и пятый типы консистенции стула по Бристольской шкале формы кала. При УЗИ органов брюшной полости у 115(63,9 %) больных обнаружены диффузные изменения печени, у 7(3,9 %) – признаки цирроза. Изменения желчного пузыря при УЗИ были представлены аномалиями его формы в 11,1 %, признаками хронического холецистита – в 10 %, конкрементами (сладжем) – в 7,2 %, полипами – в 2,2 % случаев. Диффузные изменения поджелудочной железы, ее стеатоз, псевдокисты и дилатация главного панкреатического протока были диагностированы, соответственно, у 39(21,7 %), 21(11,7 %), 10(5,6 %) и 3(1,7 %) больных. По данным 154 гастроскопий наиболее частой эндоскопической находкой в желудке был хронический поверхностный гастрит, выявленный у 86(55,8 %) обследуемых. Эрозивный гастрит диагностирован у 22(14,3 %), язва желудка – у 3(2,0 %) пациентов. Эндоскопическая патология двенадцатиперстной кишки была представлена поверхностным дуоденитом у 53(34,4 %), эрозивным дуоденитом – у 15(9,7 %), язвой – у 2(1,3 %), рубцовой деформацией луковицы двенадцатиперстной кишки – у 23(14,9 %) пациентов. Сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки встречалось у 88(57,1 %) больных. ФКС была выполнена 56 пациентам, из которых у 15(26,8 %) – отмечались признаки катарального колита (преимущественно сигмоидита), у 2(3,6 %) – выявлен дивертикулит, у 10(17,9 %) – дивертикулез, у 12(21,4 %) – полипы толстой кишки, у 8(14,3 %) – ангиодисплазия слизистой оболочки, у 3(5,4 %) – долихоколон. Несмотря на обилие жалоб и инструментальных находок, значимых отклонений в лабораторных показателях (в том числе, повышение АСТ, АЛТ, общего билирубина, амилазы, липазы) в изучаемой когорте пациентов установлено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для гемодиализных больных характерна высокая распространенность ГИС и различных патологических изменений ЖКТ, диагностика и лечение которых требуют индивидуального мультидисциплинарного подхода.

**Ключевые слова:** гастроинтестинальные симптомы, патология желудочно-кишечного тракта, хроническая болезнь почек, гемодиализ

**Для цитирования:** Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Саликова С.П., Щербаков Е.В., Бессонов Д.Е., Дорошук К.С. Структура патологии желудочно-кишечного тракта больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2023;27(4):52-63. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-52-63. EDN: PCSFQU

## THE STRUCTURE OF GASTROINTESTINAL TRACT PATHOLOGY IN PATIENTS RECEIVING HEMODIALYSIS TREATMENT

Mikhail O. Pyatchenkov<sup>1✉</sup>, Alexandr Sh. Rumyantsev<sup>2</sup>, Svetlana P. Salikova<sup>3</sup>,  
Evgeniy V. Sherbakov<sup>4</sup>, Dmitriy E. Bessonov<sup>5</sup>, Ksenia S. Doroshchuk<sup>6</sup>

<sup>1,3,4,5,6</sup> Department of Nephrology and Efferent Therapy, Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Department of Faculty therapy, Saint-Petersburg state University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Department of Propedeutics of internal diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>pyatchenkovMD@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

<sup>2</sup>rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>3</sup>salikova.1966@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

<sup>4</sup>evgenymeda@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

<sup>5</sup>vmeda\_12@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-9243-276X>

<sup>6</sup>kseniia1001@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-2027-1590>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Hemodialysis patients are characterized by a wide range of concomitant diseases, including cardiovascular, bone mineral, nutritional, cognitive, various metabolic disorders and anemia. Meanwhile, gastrointestinal tract disorders in these patients remains largely unexplored. Patients receiving treatment with programmed hemodialysis are characterized by a wide range of concomitant diseases, including cardiovascular, bone mineral, nutritional, cognitive, various metabolic disorders and anemia. Meanwhile, the pathology of the gastrointestinal tract in this category of patients remains largely unexplored. **AIM:** to investigate the structure of digestive diseases in patients receiving hemodialysis treatment. **PATIENTS AND METHODS.** This study included 180 hemodialysis patients. The median age was 60[47;68] years. Gastrointestinal Symptoms Questionnaire (GSQ) was used to evaluate gastrointestinal symptoms over the last month. The results of abdominal ultrasound, gastroscopy, colonoscopy, and complex laboratory examination were also analyzed. **RESULTS.** The overall prevalence of gastrointestinal symptoms was 77.2% (139/180). The most frequent complaints were constipation (46.8%) and abdominal pain (41%). The most common stool frequency was one bowel action per day. The third, fourth, fifth type of stool according to the Bristol Stool Form Scale were noted by the majority of participants. Abdominal ultrasound revealed diffuse liver changes in 115 (63.9%), signs of cirrhosis – in 7(3.9%) patients. Ultrasound pathology of the gallbladder was represented by anomalies of its shape in 11.1%, signs of chronic cholecystitis – in 10%, stones (sludge) – in 7.2%, polyps – in 2.2% of patients. Diffuse changes in pancreatic parenchyma, steatosis, pseudocysts and dilatation of the main pancreatic duct were diagnosed respectively in 39(21.7%), 21(11.7%), 10(5.6%) and 3(1.7%) hemodialysis patients. According to 154 gastroscopies, the most common endoscopic finding in the stomach was chronic gastritis, detected in 86(55.8%) of the subjects. Erosive gastritis was diagnosed in 22(14.3%), gastric ulcer – in 3(2.0%) patients. Endoscopic duodenal pathology was represented by erythematous duodenitis in 53(34.4%), erosive duodenitis in 15(9.7%), ulcer in 2(1.3%), duodenal bulb abnormalities in 23(14.9%) patients. Combined gastric and duodenal lesions were found in 88(57.1%) patients. Colonoscopy was performed in 56 patients, of whom 15 (26.8%) had signs of colitis (mainly sigmoiditis), 2(3.6%) – diverticulitis, 10(17.9%) – diverticulosis, 12(21.4%) – colon polyps, 8(14.3%) – angiodysplasia mucosa, in 3(5.4%) – dolichocolon. Despite the abundance of gastrointestinal symptoms and instrumental findings, no significant deviations in laboratory parameters (including an increase in AST, ALT, total bilirubin, amylase, lipase) were found. **CONCLUSION.** Hemodialysis patients are characterized by a high prevalence of gastrointestinal symptoms and various pathological changes in the gastrointestinal tract, the diagnosis and treatment of which require an individual multidisciplinary approach.

**Keywords:** gastrointestinal symptoms, pathology of the gastrointestinal tract, chronic kidney disease, hemodialysis

**For citation:** Pyatchenkov M.O., Rumyantsev A.Sh., Salikova S.P., Sherbakov E.V., Bessonov D.E., Doroshchuk K.A. The structure of gastrointestinal tract pathology in patients receiving hemodialysis treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):52-63. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-52-63. EDN: PCSFQU

## ВВЕДЕНИЕ

В мире по приблизительным оценкам насчитывается около 850 млн человек, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), что делает данную нозологию одним из основных неинфекционных заболеваний, вносящих существенный вклад в преждевременную смертность, инвалидизацию пациентов, финансовые затраты системы здравоохранения [1]. Для данной когорты пациентов характерен широкий спектр сопутствующих заболеваний, включая кардиоваскулярные, минерально-костные, нутриционные, различные

метаболические нарушения, анемию, нервно-психические расстройства, а также патологию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2]. Известно, что прогрессирование ХБП сопровождается развитием разнообразных адаптивных и дезадаптивных реакций, в том числе, и со стороны гастроинтестинальной системы. Поражение органов ЖКТ у лиц с ХБП в значительной степени сказывается на качестве жизни и прогнозе у этих больных. Такие классические «уремические симптомы», как снижение аппетита, тошнота и рвота, могут возникать уже при относительно неболь-

шом снижении экскреторной функции почек и в дальнейшем имеют только прогрессирующее течение [3]. Среди пациентов, получающих лечение методами заместительной почечной терапии, распространенность отдельных гастроинтестинальных симптомов (ГИС) достигает 80% [4]. Между тем остается неясным, имеются ли различия в их характере и распространенности среди пациентов на гемодиализе (ГД) и перитонеальном диализе (ПД). Lee Y. и соавт. показали, что распространенность мезентериальной ишемии, цирроза печени и острого панкреатита была выше у пациентов, находящихся на диализе, чем у лиц без ХБП, но существенно не различалась между группами ГД и ПД. Риск гастроэзофагеального рефлюкса, кишечной непроходимости, спаечной болезни и вентральной грыжи был значительно выше в группе ПД, тогда как язвенная болезнь желудка, дивертикулы и кровотечения из дистальных отделов кишечника достоверно чаще встречались у больных на ГД. В то же время, риск аппендицита в группе ПД оказался ниже, чем в группе ГД [5].

Несмотря на имеющиеся в настоящее время научные данные по нефрогастроинтестинальной коморбидности, анализ результатов большинства работ свидетельствует о том, что они нередко противоречат друг другу и ограничены небольшими, разнородными выборками больных [6], что определяет актуальность продолжения исследований данной проблемы.

Цель исследования – изучить структуру патологии ЖКТ у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным ГД.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 180 гемодиализных больных в возрасте от 18 до 85 лет, проходивших обследование и лечение в клинике нефрологии и эфферентной терапии ВМедА в период с 2019 по 2022 г. В период госпитализации всем пациентам было предложено самостоятельно заполнить опросник GSQ (Gastrointestinal Symptoms Questionnaire), предназначенный для оценки ГИС. Анкета состоит из восьми пунктов, которые учитывают наличие в течение последних 4 нед общих жалоб со стороны ЖКТ, наиболее часто встречающихся у больных на диализе (боль в животе, вздутие живота, изжога, тошнота, рвота, запор и диарея), а также потерю аппетита или анорексию. Тяжесть симптомов определялась в соответствии с их интенсивностью и влиянием на повседневную деятельность по пятибалльной шкале Лайкерта, где 1 означает «отсутствие дискомфорта», а

5 указывает на «невыносимый дискомфорт». Чем выше общий балл, тем более выражены жалобы. Симптомы расценивались как легкие при сумме баллов, равной 9–10, умеренные – 11–13 баллов, тяжелые –  $\geq 14$  баллов. Для определения частоты стула за последний месяц участников спрашивали: «В среднем, как часто вы опорожняете кишечник?». Оценка консистенции стула проводилась по Бристольской шкале формы кала. Участники ставили галочку в иллюстрированном поле, которое наилучшим образом описывает тип их стула. Всем пациентам также выполнялись комплексное лабораторное исследование, УЗИ органов брюшной полости (аппарат «Mindray-DC-8»), ФГДС (гастровидеоскоп «Olympus GIF-HQ190») и ФКС (видеоколоноскоп «Olympus CF-HQ190L») – при наличии показаний. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии №262 от 26.04.2022 г.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы «SPSS Statistics 26» («SPSS Inc IBM Company», США). Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова–Смирнова. Полученные количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), для переменных с распределением, отличающимся от нормального, – медианой и межквартильным размахом ( $Me[25;75]$ ). Качественные признаки представлены как абсолютное количество и процент от общего числа. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и тестов Хи-квадрат (или точного метода Фишера). Для анализа силы и направления связи между изучаемыми признаками в зависимости от формы распределения рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона или ранговый коэффициент Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинико-демографические характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Анализ анамнестических данных показал, что у 26 (14,4%) больных ранее было выполнено 30 оперативных вмешательств на органах ЖКТ: 12 случаев – аппендэктомии, 7 случаев – полипэктомии, 5 случаев – холецистэктомии, 3 оперативных вмешательства – по поводу язвен-

Таблица 1 / Table 1

**Основные клинико-демографические характеристики обследованных гемодиализных больных (n=180)**

**The main clinical and demographic characteristics of the examined hemodialysis patients (n=180)**

| Показатель                            | Значение    |
|---------------------------------------|-------------|
| Возраст (лет)                         | 60[47;68]   |
| Пол (мужчины/женщины)                 | 102/78      |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )              | 26,9±4,5    |
| Курение                               | 31 (17,2%)  |
| Этиологическая причина ХБП            |             |
| Хронический гломерулонефрит           | 64(35,6%)   |
| Поликистозная болезнь почек           | 8(4,4%)     |
| СД 2 типа                             | 45(25%)     |
| СД 1 типа                             | 9(5%)       |
| Артериальная гипертензия              | 29(16,1%)   |
| Другие причины                        | 25(13,9%)   |
| Длительность диализной терапии (мес)  | 44,5[32;84] |
| Гемодиализ/гемодиализация             | 114/66      |
| АВ-фистула/центральный катетер/протез | 146/23/11   |
| Kt/V                                  | 1,56±0,49   |
| Вирусный гепатит С                    | 11(6,1%)    |
| Вирусный гепатит В                    | 6(3,3%)     |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АВ-фистула – артериовенозная фистула; Kt/V – показатель количественной оценки адекватности лечения гемодиализом.

Таблица 2 / Table 2

**Распространенность и тяжесть отдельных гастроинтестинальных симптомов среди изучаемой когорты гемодиализных больных (n=139)**

**Prevalence and severity of individual gastrointestinal symptoms among the studied cohort of hemodialysis patients (n=139)**

| Гастроинтестинальные симптомы | Интенсивность симптомов |                        |                      | p                     |
|-------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|
|                               | Слабая<br>n=20<br>1     | Умеренная<br>n=68<br>2 | Тяжелая<br>n=51<br>3 |                       |
| Средний балл GSQ              | 9,7±0,5                 | 12,0±0,8               | 17,0±2,4             | 2/3=0,02<br>1/3=0,002 |
| Боль в животе                 | 7(35%)                  | 21(31%)                | 29(57%)              | 2/3=0,02              |
| Вздутие живота                | 5(25%)                  | 9(13%)                 | 14(28%)              | 0,13                  |
| Изжога                        | 7(35%)                  | 22(32%)                | 13(26%)              | 0,63                  |
| Тошнота                       | 1(5%)                   | 6(9%)                  | 11(22%)              | 0,09                  |
| Рвота                         | 0(0%)                   | 3(4%)                  | 6(12%)               | 0,17                  |
| Запор                         | 6(30%)                  | 33(49%)                | 26(51%)              | 0,27                  |
| Диарея                        | 3(15%)                  | 15(22%)                | 19(37%)              | 0,09                  |
| Потеря аппетита или анорексия | 4(20%)                  | 13(19%)                | 28(55%)              | 1/3=0,01<br>2/3=0,001 |



Рисунок. Распространенность гастроинтестинальных симптомов среди изучаемой когорты.  
Figure. The prevalence of the gastrointestinal symptoms among the studied cohort.

ных дефектов желудка или двенадцатиперстной кишки, 2 случая – по поводу острого панкреатита, 1 случай чрескожного чреспеченочного дренирования желчных протоков. Сопутствующий вирусный гепатит С имели 11 (6,1%), вирусный гепатит В – 6 (3,3%) обследованных лиц.

Общая распространенность ГИС (GSQ>8) составила 77,2% (139/180). Наиболее частыми были жалобы на запоры и боли в животе, которые отметили, соответственно, 65 (46,8%) и 57 (41%) больных. На снижение аппетита или анорексию

жаловались 45 (32,4%), на изжогу – 42 (30,2%), на вздутие живота – 28 (20,1%), на диарею – 37 (26,6%), на тошноту – 18 (13%) пациентов. Рвота была наиболее редким расстройством, которая в течение последнего месяца беспокоила только 9 (6,5%) опрошенных лиц (рисунок). По результатам анкетирования 104 (57,8%) больных сообщили об 1–3 симптомах, в то время как 35 (19,4%) – о 4 симптомах или более. Не отметили никаких ГИС 41 (22,8%) участник исследования (GSQ=8).

Оценка интенсивности ГИС в обследуемой

Таблица 3 / Table 3

**Консистенция стула по Бристольской шкале формы кала в изучаемой когорте гемодиализных больных**

**Stool consistency according to the Bristol stool shape scale in the studied cohort of hemodialysis patients**

| Категория расстройств           | Запор     | Норма     | Диарея    |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Тип стула по Бристольской шкале | 1 и 2     | 3,4,5     | 6 и 7     |
| n=180                           | 59(32,8%) | 89(49,4%) | 32(17,8%) |

Таблица 4 / Table 4

**Ультразвуковые находки в органах брюшной полости в изучаемой когорте гемодиализных больных (n=180)**

**Ultrasound findings in abdominal organs in the studied cohort of hemodialysis patients (n=180)**

| Выявленные изменения                        | n (%)     |
|---------------------------------------------|-----------|
| Диффузные изменения паренхимы печени        | 115(63,9) |
| Цирроз печени                               | 7(3,9)    |
| Образования печени (кисты, гемангиомы)      | 17(9,4)   |
| УЗИ-признаки портальной гипертензии         | 7(3,9)    |
| Деформация желчного пузыря                  | 20(11,1)  |
| УЗИ-признаки хронического холецистита       | 18(10)    |
| Конкременты (сладж) желчного пузыря         | 13(7,2)   |
| Полипы желчного пузыря                      | 4(2,2)    |
| Холедохозктазия                             | 2(1,1)    |
| Диффузные изменения поджелудочной железы    | 39(21,7)  |
| Стеатоз поджелудочной железы                | 21(11,7)  |
| Псевдокисты поджелудочной железы            | 10(5,6)   |
| Дилатация главного панкреатического протока | 3(1,7)    |

когорте показала, что 20 (14,4%) больных имели легкие симптомы, 68 (48,9%) – умеренные симптомы, 51 (36,7%) – тяжелые симптомы. Общий усредненный показатель тяжести ГИС был равен  $12,2 \pm 3,6$  балла с диапазоном от 8 до 24 баллов. Отдельно для каждого симптома средний балл GSQ составил: запоры –  $1,9 \pm 0,9$ , снижение аппетита или анорексия –  $1,9 \pm 1,0$ , боли в животе –  $1,6 \pm 0,8$ , вздутие живота –  $1,5 \pm 0,8$ , изжога –  $1,5 \pm 0,9$ , диарея –  $1,3 \pm 0,8$ , тошнота –  $1,4 \pm 1,0$ , рвота –  $1,2 \pm 0,5$ .

Тяжесть ГИС в общей группе значимо коррелировала с возрастом больных ( $r=0,21$ ;  $p=0,038$ ) и длительностью диализной терапии ( $r=0,18$ ;  $p=0,041$ ), но не зависела от пола, ИМТ, этиологии ХБП, параметра эффективности диализа (Кt/V) и других показателей, непосредственно связанных с процедурой диализа ( $p>0,05$ ).

Потеря аппетита или анорексия отмечались значительно чаще в группе с тяжелыми симптомами по сравнению с группами с легкими и умеренными симптомами, в то время как распространенность болей в животе была значительно выше в группе с тяжелыми симптомами по сравнению с группой с умеренными симптомами. Частота

встречаемости вздутия живота, изжоги, тошноты, рвоты, запоров и диареи не различалась между группами (табл. 2).

Наиболее распространенной частотой стула за последний месяц было одно опорожнение кишечника в день. При этом чаще всего сообщалось о третьем, четвертом и пятом типах консистенции стула по Бристольской шкале формы кала (табл. 3).

Несмотря на высокую распространенность ГИС, только 49 (27,2%) больных сообщили об использовании лекарственных препаратов для их коррекции. Пребиотики/пробиотики принимали 3 (1,7%), прокинетики – 3(1,7%), слабительные – 18 (10%), антидиарейные – 8(4,4%), антацидные – 11(6,1%), антисекреторные средства – 24 (13,3%) пациента. При этом антибактериальная терапия в течение последнего месяца, по разным показаниям, проводилась у 29 (16,1%) участников исследования.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у 115 (63,9%) больных были выявлены диффузные изменения печени, характеризующиеся увеличением ее размеров, неоднородностью и повышением эхогенности паренхимы. Классическая УЗ-картина цирроза печени с признаками портальной гипертензии (дилатация воротной вены  $\geq 13$  мм и повышение давления в ней выше 12 мм рт. ст.) обнаружена у 7 (3,9%) пациентов, причем только у 5 из них ранее был диагностирован вирусный гепатит. Доброкачественные образования печени, представленные кистами или гемангиомами, присутствовали у 17 (9,4%) больных. При анализе УЗ-патологии желчного пузыря установлено, что аномалии его формы встречались в 11,1% (20/180), полипы – в 2,2% (4/180), конкременты (сладж) – в 7,2% (13/180), признаки хронического холецистита (диффузное утолщение и повышение эхогенности стенки) – в 10% (18/180) случаев. Холедохозктазия оказалась наиболее редкой УЗ-находкой в гепатобилиарной зоне (1,1%). Диффузные изменения поджелудочной железы, ее стеатоз, псевдокисты и дилатация главного панкреатического протока при УЗИ были диагностированы, соответственно, у 39(21,7%), 21(11,7%), 10(5,6%) и 3(1,7%) гемодиализных больных (табл. 4).

Эндоскопическое обследование верхних отделов ЖКТ было выполнено 154 (85,6%) лицам, имеющим стойкие выраженные ГИС, желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе или анемию, несмотря на оптимальную терапию препаратами железа и стимуляторами эритропоэза. При этом признаки катарального эзофагита присутствова-

Таблица 5 / Table 5

**Патология верхних отделов ЖКТ, по данным ФГДС, в изучаемой когорте гемодиализных больных (n=154)****Pathology of the upper gastrointestinal tract, according to fibrogastroduodenoscopy, in the studied cohort of hemodialysis patients (n=154)**

| Выявленные изменения                                      | n (%)    |
|-----------------------------------------------------------|----------|
| Катаральный эзофагит                                      | 26(16,9) |
| Эрозивный эзофагит                                        | 1(0,7)   |
| Варикозное расширение вен пищевода                        | 2(1,3)   |
| Поверхностный (катаральный) гастрит                       | 86(55,8) |
| Эрозивный гастрит                                         | 22(14,3) |
| Язва желудка                                              | 3(2,0)   |
| Поверхностный (катаральный) дуоденит                      | 53(34,4) |
| Эрозивный дуоденит                                        | 15(9,7)  |
| Язва двенадцатиперстной кишки                             | 2(1,3)   |
| Рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки     | 23(14,9) |
| Полипы гастродуоденальной зоны                            | 2(1,3)   |
| Ангиодисплазия слизистой оболочки гастродуоденальной зоны | 4(2,6)   |
| Злокачественные новообразования желудка                   | 1(0,7)   |

Таблица 6 / Table 6

**Патология толстой кишки, по данным фиброколоноскопии, в изучаемой когорте гемодиализных больных (n=56)****Pathology of the large intestine according to fibrocolonoscopy, in the studied cohort of hemodialysis patients (n=56)**

| Выявленные изменения                            | n (%)    |
|-------------------------------------------------|----------|
| Катаральный колит                               | 15(26,8) |
| Дивертикулез толстой кишки                      | 10(17,9) |
| Дивертикулит толстой кишки                      | 2(3,6)   |
| Полип толстой кишки                             | 12(21,4) |
| Ангиодисплазия слизистой оболочки толстой кишки | 8(14,3)  |
| Долихоколон                                     | 3(5,4)   |

ли у 26(16,9%), эрозивного – у 1(0,7%) пациента. Наиболее частой эндоскопической находкой в желудке был хронический поверхностный (катаральный) гастрит, выявленный у 86 (55,8%) обследуемых. Эрозивный гастрит диагностирован у 22 (14,3%), язва желудка – у 3 (2,0%) пациентов. Эндоскопическая патология двенадцатиперстной кишки была представлена поверхностным дуоденитом у 53 (34,4%), эрозивным дуоденитом – у 15 (9,7%), язвой – у 2 (1,3%), рубцовой деформацией луковицы двенадцатиперстной кишки – у 23 (14,9%) пациентов. Сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки встречалось у 88 (57,1%) больных. Из 79 пациентов, которым выполнялась биопсия слизистой оболочки, хеликобактерная инфекция методом микроскопии мазков-отпечатков, окрашенных тулоидиновым синим, диагностирована только у 16 (20,3%)

Таблица 7 / Table 7

**Основные лабораторные показатели в изучаемой когорте гемодиализных больных (n=180)****The main laboratory parameters in the studied cohort of hemodialysis patients (n=180)**

| Показатель, единицы измерения             | Значение           | Норма     |
|-------------------------------------------|--------------------|-----------|
| Гемоглобин, г/л                           | 111,2±16,2         | 120–170   |
| Лейкоциты в крови, $\times 10^9/\text{л}$ | 6,0[4,9;7,4]       | 4–10      |
| СОЭ, мм/ч                                 | 27,0[17,8;42]      | 2–30      |
| Общий белок, г/л                          | 66,4±6,5           | 65–85     |
| Альбумин, г/л                             | 37,9[35,8;40,4]    | 35–50     |
| Глюкоза, ммоль/л                          | 5,2[4,5;6,2]       | 4–6,1     |
| Общий билирубин, мкмоль/л                 | 9,4[7,4;12,3]      | 8–20,5    |
| Прямой билирубин, мкмоль/л                | 1,6[1,2;2,4]       | <5,1      |
| АСТ, МЕ/л                                 | 14,7[11,4;19,0]    | 15–41     |
| АЛТ, МЕ/л                                 | 12,7[8,7;22,9]     | 11–31     |
| ЩФ, МЕ/л                                  | 84,0[62,7;123,2]   | 30–120    |
| ГГТП, МЕ/л                                | 24,6[17,6;43,9]    | 8–61      |
| ЛДГ, МЕ/л                                 | 196,2[165,6;216,1] | 130,5–245 |
| Амилаза, МЕ/л                             | 83,0[52;147,3]     | 28–100    |
| Липаза, МЕ/л                              | 32,4[19,9;42,8]    | 13–60     |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                 | 337[283;405]       | 150–420   |
| Холестерин, ммоль/л                       | 4,3[3,5;5,3]       | 2,9–5,2   |
| Триглицериды, ммоль/л                     | 1,5[1,1;1,9]       | <1,7      |
| Фибриноген, г/л                           | 4,8±1,1            | 2,0–4,0   |
| СРБ, мг/л                                 | 7,3[2,6;19,7]      | 0–5       |

больных. Кроме того, при ФГДС были выявлены 1 (0,7%) злокачественное и 2 (1,3%) доброкачественных (полипы) образования гастродуоденальной зоны. Среди других находок также можно выделить 4(2,6%) случая ангиодисплазии слизистой оболочки желудка и 2(1,3%) случая варикозного расширения вен пищевода (табл. 5).

Показания к фиброколоноскопии имели 63 пациента, 7 из которых не смогли качественно подготовиться к исследованию. Основные эндоскопические находки у 56 (31,1%) больных представлены в табл. 6. У каждого четвертого обследованного (26,8%) отмечались признаки катарального колита (преимущественно сигмоидита). Кроме того, обращала на себя внимание относительно высокая распространенность дивертикулов толстой кишки: в 2 (3,6%) случаях – с признаками воспаления и характерной развернутой клинической картиной и в 10 (17,9%) случаях – без воспаления, но также сопровождающихся различными ГИС. Полипы толстой кишки были диагностированы у 12 (21,4%), ангиодисплазия слизистой оболочки – у 8(14,3%), долихоколон – у 3 (5,4%) больных.

Несмотря на обилие жалоб и находок, выявленных при инструментальном обследовании, значимых отклонений в лабораторных показате-

лях в изучаемой когорте гемодиализных пациентов установлено не было (табл. 7). Целевой для этой категории больных уровень гемоглобина косвенно свидетельствовал об отсутствии признаков желудочно-кишечного кровотечения. Основные маркеры белкового, углеводного и жирового обмена находились в пределах референсных значений. Лабораторных проявлений холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, цитолитического синдрома и экзокринной недостаточности поджелудочной железы также выявлено не было. Между тем, наблюдалось умеренное повышение уровня С-реактивного белка и фибриногена, что отчасти подтверждает гипотезу о роли патологии органов ЖКТ в патогенезе системного воспаления у больных на диализе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### *ГИС у больных ХБП.*

Желудочно-кишечный тракт играет центральную роль в переваривании и всасывании питательных веществ. Однако сходную клиническую симптоматику могут вызывать как органические, так и функциональные причины. Поэтому целесообразность выполнения не только лабораторных, но и инструментальных исследований не вызывает сомнений. При этом стоит отметить, что инструментальные исследования ЖКТ (особенно колоноскопия) трудоемки, эмоционально и физически неприятны для пациентов и нередко требуют весьма тщательной (и не всегда реально качественно возможной) подготовки. В силу перечисленных причин даже при наличии ГИС инструментальные исследования выполняются не всегда, даже при наличии формальных показаний. Следовательно, об истинной распространенности заболеваний ЖКТ врач порой имеет смутное представление, особенно при наличии коморбидной патологии или связанной с ней полипрагматией.

По данным D.A. Drossman, функциональные расстройства ЖКТ в общей популяции встречаются с частотой 5 – 10% [7]. Вместе с тем при обследовании более 71 000 американцев в течение предшествующей обследованию недели хотя бы 1 ГИС встречался в 61 % случаев [8]. Несмотря на то, что до 65 % молодых людей испытывают ГИС, за медицинской помощью обращается в лучшем случае только каждый третий [9].

Практически у каждого диализного пациента при развитии ХБП 4–5 стадии (а иногда и более ранних стадий) возникали различные ГИС, поэтому сами больные ассоциируют их не с патологией ЖКТ, а с уремией. Соответственно активные

жалобы предъявляют не столь часто. Тем важнее своевременное выявление органических изменений, так как они могут играть важную роль в поддержании определенного уровня уремической интоксикации, что может провоцировать врача на интенсификацию гемодиализа без существенной необходимости.

Наличие тесной функциональной связи между почками и ЖКТ обусловлено хотя бы тем, что пищеварительный тракт даже у практически здорового человека является источником различных токсических и потенциально токсических соединений. Поэтому почки, как важный участник системы детоксикации организма, будут испытывать повышенную нагрузку даже при функциональных нарушениях ЖКТ. Описанная ситуация значительно усугубляется при прогрессировании нефросклероза.

ХБП характеризуются специфическими нарушениями качественного и количественного состава кишечной микробиоты. Эти изменения способствуют увеличению ферментации пищевых белков в уремические токсины, такие как р-крезилсульфат, индоксилсульфат и триметиламиноксид, расстройствам механизмов иммунной толерантности слизистой оболочки, дезорганизации плотных контактов кишечного эпителия, что неизбежно ведет к повышению трансэпителиальной проницаемости. С другой стороны, транслокация бактерий и продуктов микробного метаболизма через гиперпроницаемый барьер из просвета кишечника в системную циркуляцию ответственна за системное воспаление, которое в настоящее время рассматривается в качестве одной из ведущих причин прогрессирования ХБП и связанных с ней осложнений [10].

Симптоматика поражения пищеварительного тракта у больных с ХБП развивается медленно, а точная оценка распространенности ГИС ограничена отсутствием стандартизованных методов. Опросники GSQ (Gastrointestinal Symptoms Questionnaire) и GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) являются широко используемыми инструментами для характеристики желудочно-кишечных симптомов у различных категорий больных [11].

В нашем исследовании ГИС были выявлены у 2/3 обследованных. В целом, это соответствует данным других авторов [6]. Чаще всего встречались жалобы на боли в животе и запоры (почти у половины пациентов).

Наиболее часто больные с ХБП отмечают жалобы на снижение аппетита, тошноту [12], а также вздутие живота и запоры [13]. У больных с ХБП

ГИС негативно влияют на качество жизни и психологическое здоровье [14], а также ассоциированы с увеличением частоты нутриционных расстройств, которые, как известно, связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью [15]. Кроме того, для больных, отмечающих ГИС, характерны более высокие показатели обращаемости за медицинской помощью и, следовательно, финансовые расходы системы здравоохранения [16].

Среди причин, способствующих желудочно-кишечным расстройствам у больных с ХБП, можно выделить ряд взаимосвязанных факторов, таких как диетические ограничения, сниженное потребление жидкости, малоподвижный образ жизни, частый прием антибактериальных и некоторых других препаратов, нарушение моторики, уремический дисбактериоз и синдром повышенной эпителиальной проницаемости слизистых оболочек ЖКТ. Немаловажное влияние оказывают и факторы, непосредственно связанные с процедурой диализа (спланхическая гипоперфузия во время процедуры ГД и повышенное внутрибрюшное давление из-за наличия диализата при ПД) [17,18]. У пациентов с почечной недостаточностью доказано наличие аномальной перистальтики верхних отделов ЖКТ, которая, по-видимому, ухудшается по мере прогрессирования ХБП [19]. Сопутствующие хронические заболевания и психосоматические симптомы (головная боль, тревога, депрессия, бессонница) также являются факторами, ассоциированными с повышенной частотой ГИС у этой категории больных [20].

К. Sumida и соавт. установили, что наличие и тяжесть запоров связаны с более высоким риском возникновения ХБП и терминальной почечной недостаточности (тПН), а также с прогрессирующим снижением СКФ независимо от других известных факторов риска [21].

*Патология верхних отделов ЖКТ у больных с ХБП.*

Известно, что больные с ХБП имеют более высокую частоту язвенной болезни, чем в общей популяции [22]. Это может быть объяснено реакцией на гипохлоргидрию, возросшей секрецией кислоты в результате усиленной обратной диффузии ионов водорода через слизистый барьер желудка, а также повышенным уровнем гастрина из-за усиления его синтеза и снижения почечного клиренса поврежденными почками [23].

Ранее считалось, что инфекция *Helicobacter pylori* также может способствовать увеличению частоты поражений верхних отделов ЖКТ у пациентов с почечной недостаточностью [24]. Однако результаты последующих исследований по-

казали, что распространенность хеликобактерной инфекции у больных тПН, получавших лечение ГД и ПД, была сопоставимой или даже ниже по сравнению с лицами с нормальной функцией почек [25]. Предполагается, что частое использование антибиотиков и высокие концентрации мочевины ингибируют рост *H. pylori*, а повышенные уровни воспалительных цитокинов приводят к увеличению рН содержимого желудка, атрофии его слизистой оболочки, снижая таким образом жизнеспособность этих бактерий [26].

Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) являются частым осложнением у больных тПН, риск которых в пять раз выше по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [27]. У лиц с ХБП наиболее частой причиной кровотечений из ЖКТ являются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ангиодисплазии [28]. Кровотечения из ангиодиспластических поражений обычно множественные, незначительно выраженные, самопроизвольно прекращаются более чем у 90 % пациентов, но имеют высокую склонность к рецидивам (25–47 %) и иногда могут быть опасными для жизни, что требует своевременного вмешательства [29]. Среди наших пациентов ангиодисплазии верхних и нижних отделов ЖКТ были выявлены в 17 % случаев и, как правило, протекали бессимптомно.

*Патология нижних отделов ЖКТ у больных с ХБП.*

Значительно меньше известно о распространенности и особенностях патологии нижних отделов ЖКТ у пациентов с почечной недостаточностью. Аденомы, карциномы и ангиодисплазии, по-видимому, встречаются с большей частотой у пациентов с ХБП, чем в общей популяции [30]. Однако в нашем исследовании наиболее частыми находками оказались катаральный колит и полипы толстой кишки (у каждого четвертого–пятого пациента).

Большая часть текущей информации о ЖКК из нижних отделов ЖКТ у больных с ХБП доступна либо из исследований с ограниченным числом пациентов либо из описания отдельных случаев. Выше уже подчеркивалась роль ангиодисплазий. В толстой кишке подобные поражения обычно локализуются в правой ее части, хотя патофизиология точно неизвестна, большинство из них, вероятно, приобретены в результате дегенеративного процесса, связанного со старением. У больных с ХБП ангиодисплазии являются наиболее частой причиной повторного ЖКК [31]. Этот эффект, вероятно, вызван необходимостью регулярной терапии антикоагулянтами у пациентов, находящихся на ГД [32].

Важной причиной абдоминального болевого синдрома у больных, получающих лечение диализом, является неокклюзионная мезентериальная ишемия (НМИ) [33]. Повысить вероятность развития НМИ у пациентов на ГД могут эпизоды интрадиализной гипотонии [34], а длительная внутрибрюшная экспозиция глюкозы в составе диализата у пациентов на ПД может влиять на структуру брыжеечных сосудов [35].

Причины развития колита у пациентов с ХБП очень разнообразны. Помимо ишемического, инфекционного, паранеопластического, аутоиммунного, идиопатического, также сообщалось об уремическом колите и некрозе кишечника, вызванных полистирен сульфатом натрия (SPS) [36]. SPS – это катионообменная смола, которая используется для коррекции гиперкалиемии. Механизм, с помощью которого SPS-сорбитол вызывает некроз толстой кишки, остается неизвестным, однако, не вызывает сомнения тот факт, что нарушение функции почек является значимым клиническим фактором риска этого осложнения [36, 37].

#### *Гепатобилиарная патология у больных с ХБП.*

Хорошо известно, что печень и почки тесно взаимосвязаны, причем как при физиологических, так и при патологических состояниях. Среди наших пациентов диффузные изменения паренхимы печени, по данным УЗИ, были выявлены у 63,9% пациентов. Наиболее частой причиной этих изменений является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [38]. Важную патофизиологическую роль в развитии НАЖБП играют артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, хроническое воспаление и окислительный стресс [39]. Те же механизмы способствуют развитию и прогрессированию ХБП, что значительно затрудняет определение ее причинно-следственной связи с НАЖБП. С другой стороны – ХБП на поздних стадиях часто сопровождается гипертриглицеридемией, которая в значительной степени обусловлена нарушением клиренса богатых триглицеридами липопротеинов, вследствие снижения активности липопротеинлипазы и рецепторов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПНП) в скелетных мышцах и жировой ткани, а также печеночной липазы и белков, связанных с рецепторами ЛПНП, в печени [40]. В конечном итоге это может влиять на содержание жира в печени и способствовать развитию НАЖБП.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты проведенного нами исследования, в целом, согласуются с данными предшествую-

щих работ и еще раз подтверждают высокую распространенность различных патологических изменений ЖКТ у больных, получающих лечение ГД. Существенными ограничениями настоящего исследования являются небольшое количество участников и отсутствие проспективного наблюдения, необходимого для оценки непосредственного влияния ХБП и терапии диализом на частоту возникновения и характер течения патологии ЖКТ. Учитывая неблагоприятное влияние острых и хронических заболеваний органов пищеварения на качество жизни и прогноз больных с ХБП, всем пациентам с данной патологией нужно осуществлять регулярный скрининг для выявления гастроинтестинальных поражений и при необходимости – углубленное обследование. Клинические особенности этой популяции больных также требуют мультидисциплинарного подхода к ведению с участием нефрологов, гастроэнтерологов, диетологов и других специалистов для корректировки обычно используемых диагностических и лечебных алгоритмов.

#### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES**

1. Jager K, Kovesdy C, Langham R et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2019;34(11):1803–1805. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz174>
2. Costa-Moreira P, Vilas-Boas F, Teixeira Fraga A, Macedo G. Particular aspects of gastroenterological disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a clinically focused review. *Scand J Gastroenterol* 2020;55(2):129–138. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1722217>
3. Rocco M, Gassman J, Wang S, Kaplan R. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients: the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1997;29(6):888–896. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90463-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90463-7)
4. Chong V. Impact of duration of hemodialysis on gastrointestinal symptoms in patients with end stage renal failure. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19(4):462–463
5. Lee Y, Hung S, Wang H et al. Different Risk of Common Gastrointestinal Disease Between Groups Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis or With Non-End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1482. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001482>
6. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(8):480–492. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.84>
7. Рысс ЕС, Лутошкин МБ. Активные методы лечения хронической почечной недостаточности и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (клинико-эндоскопические сопоставления). *Нефрология* 1997;1(1):27–32. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1997-1-1-27-32>
- [Ryss ES, Lutoshkin MB. Active methods of chronic renal failure treatment and upper gastrointestinal tract pathology (clinical endoscopic studies). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 1997;1(1):27–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1997-1-1-27-32>
8. Dong R, Guo ZY, Ding JR et al. Gastrointestinal symptoms: a comparison between patients undergoing peritoneal dialysis and

hemodialysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(32):11370–11375. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i32.11370>

9. Bossola M, Tazza L, Giungi S, Luciani G. Anorexia in hemodialysis patients: an update. *Kidney Int* 2006;70(3):417–422. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001572>

10. Carrero JJ, Aguilera A, Stenvinkel P et al. Appetite disorders in uremia. *J Ren Nutr* 2008;18(1):107–113. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2007.10.022>

11. Bossola M, Luciani G, Rosa F, Tazza L. Appetite and gastrointestinal symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2011;21(6):448–454. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.09.003>

12. Zuvela J, Trimingham C, Le Leu R et al. Gastrointestinal symptoms in patients receiving dialysis: A systematic review. *Nephrology (Carlton)* 2018;23(8):718–727. <https://doi.org/10.1111/nep.13243>

13. Ruzskowski J, Majkutewicz K, Heleniak Z et al. Prevalence and Severity of Lower Gastrointestinal Symptoms amongst Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022;11(21):6363. <https://doi.org/10.3390/jcm11216363>

14. Strid H, Simrén M, Johansson A et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1434–1439. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.8.1434>

15. Katalinic L, Premuzic V, Basic-Jukic N et al. Hypoproteinemia as a factor in assessing malnutrition and predicting survival on hemodialysis. *J Artif Organs* 2019;22(3):230–236. <https://doi.org/10.1007/s10047-019-01098-3>

16. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology* 2022;162(2):621–644. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.017>

17. Пятченков МО, Марков АГ, Румянцев АШ. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I. *Нефрология* 2022;26(1):10–26. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26>

[Pyatchenkov MO, Markov AG, Rummyantsev AS. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(1):10–26. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26>

18. Пятченков МО, Румянцев АШ, Щербаков ЕВ, Марков АГ. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть II. *Нефрология* 2022;26(2):46–64. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-2-46-64>

[Pyatchenkov MO, Rummyantsev AS, Sherbakov EV, Markov AG. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(2):46–64. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-2-46-64>

19. De Schoenmakere G, Vanholder R, Rottey S et al. Relationship between gastric emptying and clinical and biochemical factors in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(9):1850–1855. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.9.1850>

20. Hubalewska A, Stompór T, Płaczkiwicz E et al. Evaluation of gastric emptying in patients with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis using 99mTc-solid meal. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2004;7(1):27–30

21. Strid H, Simrén M, Stotzer PO et al. Delay in gastric emptying in patients with chronic renal failure. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(6):516–520. <https://doi.org/10.1080/00365520410004505>

22. Chong VH, Tan J. Prevalence of gastrointestinal and psychosomatic symptoms among Asian patients undergoing regular hemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2013;18(2):97–103. <https://doi.org/10.1111/nep.12000>

23. Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Fett SL et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17(1):29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2004.00581.x>

24. Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med* 2011;124(8):714–723. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.03.026>

25. Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A. Bowel Movement Frequency, Laxative Use, and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke Among Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *J Epidemiol* 2016;26(5):242–248. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20150123>

26. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Constipation and Incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1248–1258. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060656>

27. Garrow D, Delegge MH. Risk factors for gastrointestinal ulcer disease in the US population. *Dig Dis Sci* 2010;55(1):66–72. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0708-x>

28. Kang JY, Wu AY, Sutherland IH, Vathsala A. Prevalence of peptic ulcer in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Dig Dis Sci* 1988;33(7):774–778. <https://doi.org/10.1007/BF01550962>

29. El Ghonaimy E, Barsoum R, Soliman M et al. Serum gastrin in chronic renal failure: morphological and physiological correlations. *Nephron* 1985;39(2):86–94. <https://doi.org/10.1159/000183350>

30. Paronen I, Ala-Kaila K, Rantala I et al. Gastric parietal, chief, and G-cell densities in chronic renal failure. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(7):696–700. <https://doi.org/10.3109/00365529108998586>

31. Khedmat H, Ahmadzad-Asl M, Amini M et al. Gastro-duodenal lesions and Helicobacter pylori infection in uremic patients and renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39(4):1003–1007. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.03.034>

32. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728–738. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.115>

33. Chang SS, Hu HY. Lower Helicobacter pylori infection rate in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients with peptic ulcer disease. *J Chin Med Assoc* 2014;77(7):354–359. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.04.004>

34. Shin SP, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Helicobacter pylori Infection in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver* 2019;13(6):628–641. <https://doi.org/10.5009/gnl18517>

35. Sugimoto M, Sakai K, Kita M et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in long-term hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009;75(1):96–103. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.508>

36. Luo JC, Leu HB, Hou MC et al. Nonpeptic ulcer, non-variceal gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients. *Am J Med* 2013;126(3):264.e25–32. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.09.010>

37. Chalasani N, Cotsonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2329–2332

38. Tudor S, Dima B, Herlea V et al. Angiodisplazie colonică asociată cu insuficiență renală cronică [Colonic angiodysplasia in a chronic renal failure patient]. *Chirurgia (Bucur)* 2006;101(6):629–631

39. Akmal M, Sawelson S, Karubian F, Gadallah M. The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure (CRF), or receiving dialytic therapy. *Clin Nephrol* 1994;42(3):198–202

40. Sood P, Kumar G, Nanchal R et al. Chronic kidney disease and end-stage renal disease predict higher risk of mortality in patients with primary upper gastrointestinal bleeding. *Am J Nephrol* 2012;35(3):216–224. <https://doi.org/10.1159/000336107>

41. Cheung J, Yu A, LaBossiere J et al. Peptic ulcer bleeding outcomes adversely affected by end-stage renal disease. *Gastrointest Endosc* 2010;71(1):44–49. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.04.014>

42. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1988;33:316–321. <https://doi.org/10.1136/gut.33.3.316>

43. Parasa S, Navaneethan U, Sridhar AR et al. End-stage renal disease is associated with worse outcomes in hospitalized patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013;77(4):609–616. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.11.014>
44. Kalman RS, Pedrosa MC. Evidence-based review of gastrointestinal bleeding in the chronic kidney disease patient. *Semin Dial* 2015;28(1):68–74. <https://doi.org/10.1111/sdi.12301>
45. Grant CJ, Harrison LE, Hoad CL et al. Patients with chronic kidney disease have abnormal upper gastro-intestinal tract digestive function: A study of uremic enteropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(2):372–377. <https://doi.org/10.1111/jgh.13458>
46. Ohmori T, Konishi H, Nakamura S, Shiratori K. Abnormalities of the small intestine detected by capsule endoscopy in hemodialysis patients. *Intern Med* 2012;51(12):1455–1460. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7190>
47. Hosoe N, Matsukawa S, Kanno Y et al. Cross-sectional small intestinal surveillance of maintenance hemodialysis patients using video capsule endoscopy: SCHEMA study. *Endosc Int Open* 2016;4(5):E589–596. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105203>
48. Bini EJ, Kinkhabwala A, Goldfarb DS. Predictive value of a positive fecal occult blood test increases as the severity of CKD worsens. *Am J Kidney Dis* 2006;48(4):580–586. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.002>
49. Chang SS, Huang N, Hu HY. Patients with end-stage renal disease were at an increased risk of hospitalization for acute diverticulitis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(39):e4881. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004881>
50. Duarte-Chavez R, Stoltzfus J, Yellapu V et al. Colonic diverticular disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: is there really an association? A nationwide analysis. *Int J Colorectal Dis* 2021;36(1):83–91. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03736-2>
51. Scheff RT, Zuckerman G, Harter H et al. Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1980;92(2 Pt 1):202–204. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-2-202>
52. Foutch PG. Colonic angiodysplasia. *Gastroenterologist* 1997;5(2):148–156
53. Poralla T. Angiodysplasia in the renal patient: how to diagnose and how to treat? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(9):2188–2191. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.9.2188>
54. Gupta N, Longo WE, Vernava AM 3rd. Angiodysplasia of the lower gastrointestinal tract: an entity readily diagnosed by colonoscopy and primarily managed nonoperatively. *Dis Colon Rectum* 1995;38(9):979–982. <https://doi.org/10.1007/BF02049736>
55. Alvarez L, Puleo J, Balint JA. Investigation of gastrointestinal bleeding in patients with end stage renal disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88(1):30–33
56. Flobert C, Cellier C, Berger A et al. Right colonic involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):195–198. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01644.x>
57. Li SY, Chen YT, Chen TJ et al. Mesenteric ischemia in patients with end-stage renal disease: a nationwide longitudinal study. *Am J Nephrol* 2012;35(6):491–497. <https://doi.org/10.1159/000338451>
58. Ori Y, Chagnac A, Schwartz A et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in chronically dialyzed patients: a disease with multiple risk factors. *Nephron Clin Pract* 2005;101(2):c87–93. <https://doi.org/10.1159/000086346>
59. Seong EY, Zheng Y, Winkelmayr WC et al. The Relationship between Intradialytic Hypotension and Hospitalized Mesenteric Ischemia: A Case-Control Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(10):1517–1525. <https://doi.org/10.2215/CJN.13891217>
60. Archodovassilis F, Lagoudiannakis EE, Tsekouras DK et al. Nonocclusive mesenteric ischemia: a lethal complication in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007;27(2):136–141
61. Newman LA, Mittman N, Hunt Z, Alfonso AE. Survival among chronic renal failure patients requiring major abdominal surgery. *J Am Coll Surg* 1999;188(3):310–314. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(98\)00308-1](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(98)00308-1)
62. Picazo M, Cuxart M, Sans R et al. Isquemia mesentérica en pacientes en hemodiálisis [Mesenteric ischemia in hemodialysis patients]. *Nefrologia* 2008;28(2):198–202
63. Wootton FT, Rhodes DF, Lee WM, Fitts CT. Colonic necrosis with Kayexalate-sorbitol enemas after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989;111(11):947–949. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-11-947>
64. Bischof MD, Reese T, Engel J. Spontaneous perforation of the colon in a hemodialysis patient. *Am J Gastroenterol* 1980;74(2):182–184
65. Lillemoe KD, Romolo JL, Hamilton SR et al. Intestinal necrosis due to sodium polystyrene (Kayexalate) in sorbitol enemas: clinical and experimental support for the hypothesis. *Surgery* 1987;101(3):267–272
66. Harel Z, Harel S, Shah PS et al. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013;126(3):264.e9–24. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.08.016>
67. Rashid A, Hamilton SR. Necrosis of the gastrointestinal tract in uremic patients as a result of sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol: an underrecognized condition. *Am J Surg Pathol* 1997;21(1):60–69. <https://doi.org/10.1097/00000478-199701000-00007>
68. Пятченков МО, Саликова СП, Щербakov EB, Власов AA. Состояние микробно-тканевого комплекса кишечника у больных хронической болезнью почек. *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2023;25(1):155–164. <https://doi.org/10.17816/brmma124822>
- [Pyatchenkov MO, Salikova SP, Sherbakov EV, Vlasov AA. The state of the intestinal microbial-tissue complex in patients with chronic kidney disease. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2023;25(1):155–164. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/brmma124822>
69. Morelli MC, Rendina M, La Manna G et al. Italian Association for the Study of Liver, and the Italian Society of Nephrology. Position paper on liver and kidney diseases from the Italian Association for the Study of Liver (AISF), in collaboration with the Italian Society of Nephrology (SIN). *Dig Liver Dis* 2021 Jun;53 Suppl 2:S49–S86. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.03.035>
70. Добронравов ВА, Дунаева НВ. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С. *Нефрология* 2008;12(4):9–19. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-4-9-19>
- [Dobronravov VA, Dunaeva NV. Renal damage and chronic hepatitis C virus. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2008;12(4):9–19 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-4-9-19>
71. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(3):274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>
72. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology* 2021;73(2):833–842. <https://doi.org/10.1002/hep.31518>
73. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut* 2022;71(1):156–162. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323082>
74. Jin K, Norris K, Vaziri ND. Dysregulation of hepatic fatty acid metabolism in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):313–320. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs350>
75. Yilmaz Ü, İnci A, Özcan E et al. Gallbladder Stone Prevalence and Related Factors in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Turk J Gastroenterol* 2022;33(9):760–766. <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.22350>
76. Dobosz Ł, Kobiela J, Danielewicz R et al. Gallbladder Pathologies in Kidney Transplant Recipients: Single-Center Experience and a Review of the Literature. *Ann Transplant* 2018;23:572–576. <https://doi.org/10.12659/AOT.909653>
77. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(4):1401–1405. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm769>
78. Kroner PT, Mareth K, Raimondo M et al. Acute Pancreatitis

in Advanced Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant Recipients: Results of a US Nationwide Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3(2):160–168. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.006>

79. Bruno MJ, van Westerloo DJ, van Dorp WT et al. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis: risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. *Gut* 2000;46(3):385–389. <https://doi.org/10.1136/gut.46.3.385>

80. Gupta A, Yuan ZY, Balaskas EV et al. CAPD and pancreatitis: no connection. *Perit Dial Int* 1992;12(3):309–316

81. Royse VL, Jensen DM, Corwin HL. Pancreatic enzymes in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1987;147(3):537–539

82. Shibasaki T, Matsuda H, Ohno I et al. Significance of serum lipase in patients undergoing hemodialysis. *Am J Nephrol* 1996;16(4):309–314. <https://doi.org/10.1159/000169015>

83. Schoenicke G, Grabensee B, Plum J. Dialysis with icodextrin interferes with measurement of serum alpha-amylase activity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(11):1988–1992. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1988>

#### Сведения об авторах:

Доц. Пятченков Михаил Олегович, канд. мед. наук  
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ,  
старший преподаватель кафедры нефрологии и эфферентной  
терапии. Тел.: +7(812)5424314 E-mail: pyatchenkovMD@  
yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук  
199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-  
Петербургский государственный университет, кафедра фа-  
культетской терапии. Тел.: +7(812)326-03-26  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый  
Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-  
верситет имени академика И.П. Павлова, кафедра пропедев-  
тики внутренних болезней. Тел.: +7(812)234-01-65  
E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Доц. Саликова Светлана Петровна, д-р мед. наук  
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.  
Военно-медицинская академия, 2-я кафедра терапии усо-  
вершенствования врачей. Тел.: +7 (812) 5424314, E-mail:  
salikova.1966@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4839-9578

Щербаков Евгений Вячеславович  
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ,  
клиника нефрологии и эфферентной терапии, врач-нефролог.  
Тел.: +7 (812) 5424314; E-mail: evgenymeda@mail.ru.  
ORCID:0000-0002-3045-1721

Бессонов Дмитрий Евгеньевич  
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, эн-  
доскопическое отделение Лечебно-диагностического центра,  
заведующий. Тел.: +7 (812) 5424314. E-mail: vmeda\_12@mail.  
ru ORCID: 0009-0009-9243-276X

Студентка Дорошук Ксения Сергеевна  
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д.

6. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО  
РФ. Тел.: +7 (812) 5424314 E-mail: kseniia1001@gmail.com.  
ORCID: 0009-0005-2027-1590

#### About the authors:

Associate professor Mikhail O. Pyatchenkov, MD, PhD  
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, S. M. Kirov Military  
Medical Academy Department of nephrology and blood purifica-  
tion. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: pyatchenkovMD@yan-  
dex.ru. ORCID: 0000-0002-5893-3191

Prof. Alexandr Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199106, Russia, St. Petersburg, Saint-Petersburg  
State University; Department of Faculty therapy  
197022 Russia Saint Petersburg, Leo Tolstoy str. 6-8Pavlov  
Saint-Petersburg State University, Department of Propaedeutics  
of Internal Diseases  
Phone: +7 (812) 3260326; E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID:  
0000-0002-9455-1043

Associate professor Svetlana P. Salikova, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, S. M. Kirov Military  
Medical Academy, 2nd Therapy department of postgraduate edu-  
cation. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: salikova.1966@bk.ru.  
ORCID: 0000-0003-4839-9578.

Evgeniy V.Scherbakov MD  
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, S. M. Kirov Military  
Medical Academy, Department of nephrology and blood purifi-  
cation, nephrologist. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: evgen-  
vmeda@mail.ru. ORCID:0000-0002-3045-1721

Dmitriy E. Bessonov, MD  
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, S. M. Kirov Mili-  
tary Medical Academy, Multidisciplinary Academic clinic, endo-  
scopist. Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: bizon235@yandex.ru.  
ORCID: 0009-0009-9243-276X

Student Ksenia S. Doroshchuk  
Affiliations: 194044, Russia, St. Petersburg, S. M. Kirov Mili-  
tary Medical Academy, Phone: +7 (812) 5424314; E-mail: kse-  
niia1001@gmail.com. ORCID: 0009-0005-2027-1590

**Вклад авторов:** все авторы сделали одинаковый вклад в под-  
готовку публикации.

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

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

Статья поступила в редакцию 15.08.2023;  
одобрена после рецензирования 18.10.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 15.08.2023;  
approved after reviewing 18.10.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

© Н.Н. Клочкова, М.А. Лысенко, Е.М. Зельтн-Абрамов, Т.Н. Маркова, Н.Г. Потешкина, Н.И. Белавина, С.В. Кондрашкина, 2023  
УДК [616.61-036.12 +616.379-008.64]:578.834.1-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-64-77

EDN: OXYLJE

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 3 СТАДИИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Наталья Николаевна Клочкова<sup>1</sup>, Марьяна Анатольевна Лысенко<sup>2</sup>,  
Евгений Мартынович Зельтн-Абрамов<sup>3</sup>✉, Татьяна Николаевна Маркова<sup>4</sup>,  
Наталья Георгиевна Потешкина<sup>5</sup>, Наталья Ивановна Белавина<sup>6</sup>,  
Светлана Викторовна Кондрашкина<sup>7</sup>

<sup>1-7</sup> Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

<sup>1-4,5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>1</sup> natalidoc@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>

<sup>2</sup> gkb52@zdrav.mos.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

<sup>3</sup> ezelty@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

<sup>4</sup> markovtn18@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

<sup>5</sup> nat-pa@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

<sup>6</sup> natbelavina@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

<sup>7</sup> kras6989@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6419-923X>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и хронической болезнью почек (ХБП) формируют группы высокого риска неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции (НКИ). Высокий уровень летальности и широкая распространенность СД2 и диабетической болезни почек (ДБП) у пациентов с НКИ определяют необходимость выявления предикторов неблагоприятного исхода. **ЦЕЛЬ:** выявить предикторы неблагоприятного исхода НКИ у пациентов с ХБП 3 ст. вследствие ДБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в наблюдательное ретроспективное неконтролируемое исследование включили пациентов с COVID-19, СД 2 и ХБП 3 ст., период наблюдения с 01.04 по 30.10.2020 г. Конечные точки исследования – исходы госпитализации (выписка/летальный исход). Сбор данных осуществляли путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных изучали демографические, ассоциированные с СД и ХБП, ассоциированные с COVID-19 исходные (при поступлении в стационар) клинические и лабораторные параметры/признаки. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В исследование включено 90 пациентов с ХБП 3 ст (медиана СКФ – 43 [37; 49] мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), медиана возраста – 70 [64; 78] лет, женщины – 56 %. Летальность составила 21 %. Однофакторный анализ (метод отношения шансов) выявил следующие независимые предикторы неблагоприятного исхода: исходный уровень гликемии натощак  $\geq 10$  ммоль/л (ОШ 11,8; 95 % ДИ 3,13–44,9;  $p < 0,001$ ), исходный уровень альбумина плазмы  $\leq 35$  г/л (ОШ 5,52; 95 % ДИ 1,85–16,55;  $p = 0,012$ ), исходная протеинурия  $\geq 1$  г/л (ОШ 6,69; 95 % ДИ 1,95–23,00;  $p = 0,002$ ), News2  $\geq 5$  баллов при поступлении (ОШ 14,7; 95 % ДИ 3,15–48,8;  $p < 0,001$ ), 3–4 степень поражения легких при поступлении по данным КТ (ОШ 31,7; 95 % ДИ 6,59–52,85;  $p = 0,04$ ). Для определения риска наступления летального исхода с помощью метода логистической регрессии построена прогностическая модель, ценность которой, по данным ROC-анализа, составила 93 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Определены предикторы неблагоприятного исхода НКИ, которые являются частью рутинных клинико-инструментальных и лабораторных показателей, доступных на догоспитальном или раннем госпитальном этапах. Раннее выявление предикторов неблагоприятного течения оптимизирует маршрутизацию пациентов и персонализирует лечебно-диагностическую стратегию в каждом конкретном случае.

**Ключевые слова:** COVID-19, факторы риска, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, гипергликемия, гипоальбуминемия, протеинурия, NEWS2

**Для цитирования:** Клочкова Н.Н., Лысенко М.А., Зельтн-Абрамов Е.М., Маркова Т.Н., Потешкина Н.Г., Белавина Н.И., Кондрашкина С.В. Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии и сахарным диабетом 2 типа. *Нефрология* 2023;27(4):64-77. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-64-77. EDN: OXYLJE

## PREDICTING THE CLINICAL COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 3 AND TYPE 2 DIABETIC MELLITUS

Nataliya N. Klochkova<sup>1</sup>, Maryana A. Lysenko<sup>2</sup>, Eugene M. Zeltyn-Abramov<sup>3</sup>,  
Tatyana N. Markova<sup>4</sup>, Nataliya G. Poteshkina<sup>5</sup>, Natalya I. Belavina<sup>6</sup>,  
Svetlana V. Kondrashkina<sup>7</sup>

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>1</sup> natalidoc@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>

<sup>2</sup> gkb52@zdrav.mos.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

<sup>3</sup> ezelty@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

<sup>4</sup> markovt18@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

<sup>5</sup> nat-pa@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

<sup>6</sup> natbelavina@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

<sup>7</sup> kras6989@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6419-923X>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Patients with Diabetes Mellitus 2 (DM2) and Chronic Kidney Disease (CKD) are at a high risk for severe clinical course of COVID-19. The high mortality rate due to COVID-19 and widespread distribution of DM2 and CKD all over the world make it necessary to determine the predictors of adverse outcome of novel coronavirus infection (NCI). **AIM.** The identification of predictors of NCI adverse outcome in patients with DM2 and CKD stage 3 due to diabetic kidney disease. **Patients and Methods.** The patients with NCI and CKD stage 3 were included in observational retrospective uncontrolled study during the follow-up period from 04.01. to 10.30.2020. The study endpoints were the outcome of NCI (survivors/nonsurvivors). Data were collected from electronic versions of case records. Demographic, DM2-related, CKD-related and NCI-related baseline parameters/signs were studied as independent variables. **RESULTS.** 90 patients with DM2 and CKD stages 3 (Me GFR 43[37; 49] ml/min/1,73m<sup>2</sup>) were included, mean age 70 [69; 78] y, females – 56 %, the mortality rate – 21 %. The independent predictors of NCI adverse outcome were detected using a single factor analysis (odds ratio). Among them are: initial prandial glycemia  $\geq 10$  mmol/l (OR 11,8; 95 % CI 3,13–44,9;  $p < 0,001$ ), albuminemia at admission  $\leq 35$  g/l (OR 5,52; 95 % CI 1,85–16,55;  $p = 0,012$ ), initial proteinuria  $\geq 1$  g/l (OR 6,69; 95 % CI 1,95–23,00;  $p = 0,002$ ), News2  $\geq 5$  at admission (OR 14,7; 95 % CI 3,15–48,8;  $p < 0,001$ ), lung damage CT 3–4 at admission (OR 31,7; 95 % CI 6,59–52,85;  $p = 0,04$ ). A prognostic model was constructed to determine the risk of lethal outcome using logistic regression method. The detected risk factors were used as variables. The predictive value of the model was 93 % according to ROC-analyses data. **CONCLUSION.** The detected predictors of adverse outcome are the part of routine screening available in pre-hospital setting and at hospital admission. Early identification of predictors allows optimizing patient routing and selecting the best treatment strategy for each patient.

**Keywords:** COVID-19, risk factors, Diabetes Mellitus, Diabetic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, hyperglycemia, hypoalbuminemia, proteinuria, NEWS2

**For citation:** Klochkova N.N., Lysenko M.A., Zeltyn-Abramov E.M., Markova T.N., Poteshkina N.G., Belavina N.I., Kondrashkina S.V. Prediction of COVID-19 course in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):64-77. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-64-77. EDN: OXYLJE

## ВВЕДЕНИЕ

По своим масштабам, медицинским и экономическим последствиям новая коронавирусная инфекция (НКИ) стала серьезным вызовом мировому медицинскому сообществу. Остается актуальным изучение течения НКИ у пациентов с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП), продемонстрировавшим высокие показатели летальности.

СД признан глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией, находящейся под контролем Организации Объединенных Наций и национальных систем здравоохранения [1]. К началу 2021 г. количество лиц с СД в мире достигло 536,6 млн человек, опередив ранее прогнозируемые темпы роста заболеваемости [2]. Общая численность пациентов с СД в РФ на конец 2021 г. составила 4 962 762 человека, из них на долю СД 2 типа (СД2) приходится 92,5 % [3]. Согласно текущим эпидемиологическим данным, распространенность ХБП не уступает СД: около 850 млн пациентов в мире имеют ХБП разных стадий [4], в РФ у лиц старше 60 лет снижение функции почек

наблюдается в 36 % [5]. Диабетическая болезнь почек (ДБП) является самой частой нозологией, определяющей развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) [3]. Анализ структуры диабетических осложнений выявил, что на 01.01.2023 г. в РФ диабетической нефропатией (ДН) страдают порядка 19,1 % пациентов с СД2, частота ее развития в период 2010–2022 гг. увеличилась в 3,69 раза [3]. Накопленный мировой и отечественный опыт свидетельствует, что пациенты с СД2 и ДБП являются одной из наиболее уязвимых групп по тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу COVID-19. [6–10]. Широкая распространенность СД 2 и ХБП у пациентов с НКИ определяют необходимость выявления предикторов неблагоприятного течения НКИ.

**Цель исследования** – выявить предикторы неблагоприятного исхода НКИ у пациентов с ХБП 3 стадии (ХБП 3 ст.) вследствие ДБП.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное неконтурируемое исследование.

**Критерии соответствия.** Критерии включения: подтвержденный диагноз НКИ, верифицированный диагноз СД 2 типа, отсутствие в анамнезе других очевидных причин развития ХБП, наличие ХБП 3 ст. [расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>], определенность исхода госпитализации (выписка или летальный исход). Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременность, лечение перитонеальным диализом, реципиенты почечного трансплантата, онкологическое заболевание, требующее противоопухолевого лечения.

**Условия проведения.** Исследование проведено на базе ГБУЗ ГKB № 52 ДЗМ, перепрофилированной на лечение больных с НКИ.

**Продолжительность исследования.** Период наблюдения 01.04–30.10.2020 г. Включение пациента в исследование определялось датой поступления в стационар, завершение наблюдения – датой исхода госпитализации.

**Описание медицинского вмешательства.** Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных осуществляли путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных изучали следующие параметры/признаки:

1. Демографические и антропометрические: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ). Расчет ИМТ проводили по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = m/h^2$ , где  $m$  – масса тела в килограммах,  $h$  – рост в метрах. При  $ИМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> масса тела считалась избыточной, при  $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup> констатировали ожирение I степени, при  $ИМТ \geq 35$  кг/м<sup>2</sup> – ожирение II степени, при  $ИМТ \geq 40$  кг/м<sup>2</sup> – ожирение III степени [11].

2. Характеризующие коморбидность: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического обструктивного заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) без признаков критической ишемии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), онкологического заболевания без признаков рецидива и прогрессирования, заболевания печени. В качестве показателя объективизации выраженности мультиморбидного статуса рассчитывали индекс коморбидности Charlson (CCI). CCI вычисляли с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы-калькулятора. Коморбидность считали умеренной при  $CCI \geq 5$ , высокой – при  $CCI \geq 6$ , очень высокой – при  $CCI \geq 8$  баллов [12].

3. Ассоциированные с СД: продолжительность СД2, инсулинотерапия (ИТ) на момент госпитализации, уровень гликемии натощак (на следующее утро после поступления), уровень гликемии натощак  $\geq 10$  ммоль/л.

4. Ассоциированные с ХБП: рСКФ, креатинин плазмы (Pcr), протеинурия, альбумин плазмы при поступлении. СКФ рассчитывали с помощью on-line калькулятора по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [13].

5. Ассоциированные с COVID-19: время «дебют – госпитализация», степень поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) при поступлении. Объем поражения легких в виде COVID-ассоциированной пневмопатии до 25% соответствовал КТ 1 ст., от 25 до 50% – КТ 2 ст., от 50 до 75% – КТ 3 ст., более 75% – КТ 4 ст. (согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению НКИ, актуальным на период наблюдения [14]). Для объективизации клинического статуса пациента использовали шкалу NEWS2 (National Early Warning Score). Расчет баллов NEWS2 проводили с помощью on-line калькулятора путем оценки частоты дыхательных движений, сатурации капиллярной крови кислородом, систолического АД, уровня сознания и температуры тела (низкий балл NEWS2=1–4, средний балл NEWS2=5–6, высокий балл NEWS2  $\geq 7$ ) [15].

6. Лабораторные данные при поступлении: гемоглобин (Hb), лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, D-димер, фибриноген, интерлейкин-6 (ИЛ-6).

Показатель летальности рассчитывался как отношение умерших пациентов к числу включенных в исследование, выраженное в %.

**Основной исход исследования.** В качестве конечных точек исследования принимались исходы госпитализации: выписка или летальный исход.

**Этическая экспертиза.** Согласно протоколу № 08/08-20 заседания локального этического комитета ГБУЗ ГKB №52 ДЗМ от 05.08.2020 г., исследование не нуждалось в проведении этической экспертизы, поскольку носило наблюдательный ретроспективный характер с оценкой результатов рутинных методов исследования без дополнительных медикаментозных и иных вмешательств вне протокола ведения пациентов.

**Статистический анализ.** Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ осуществлялся с использовани-

ем программного обеспечения «Statistica 13.3, TIBCO Software Inc, USA». Характер распределения вариационного ряда оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах (Ме – медиана, ИКР – интерквартильный размах: [25-й процентиль; 75-й процентиль]). Достоверность различий определялась при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона (при необходимости, с поправкой Йетса). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Для расчета cut-off (точек отсечки) использован on-line ROC Curve Calculator (Johns Hopkins University School of Medicine, USA). Сравнительный анализ кумулятивной выживаемости проводился методом Каплана–Мейера. Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ). Отбор показателей для расчета ОШ осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных (коэффициент корреляции Спирмена). Построение прогностической модели риска наступления летального исхода проводилось методом многофакторного анализа исследуемых факторов риска, применялся метод логистической регрессии с пошаговым исключением предикторов. Для оценки прогностических моделей риска наступления летального исхода использовался ROC-анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Участники исследования.** В исследование включены 90 пациентов с ХБП 3 ст. (медиана СКФ – 43 [37; 49] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, медиана Pcr – 124 [115; 135] мкмоль/л). Возраст – от 40 до 92 лет, медиана – 70 [64; 78] лет, женщины – 56 %. 36 (40 %) пациентов соответствовали критериям ХБП 3А (медиана СКФ – 50 [48; 57] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 54 (60 %) – соответствовали ХБП 3Б (медиана СКФ – 38 [33; 42] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Сравнительный анализ показателей летальности в подгруппах ХБП 3А и ХБП 3Б не выявил статистически значимой разницы: (ХБП 3А) 7 пациентов (19,4 %) vs (ХБП 3Б) 12 пациентов (22,2 %),  $p = 0,752$ . Учитывая сопоставимые показатели летальности, дальнейший анализ проводился без деления когорты наблюдения на подгруппы.

Все пациенты имели СД 2 типа (медиана продолжительности – 19 [13,5; 22] лет, более 10 лет – у 75 (83,3 %) пациентов. Исходно 25 (28 %) пациентов находились на ИТ. Показатели ИМТ – от 20,1 до 53,6 кг/м<sup>2</sup>, 63 (70 %) человека страдали ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), 39 (62 %) – женщины. Пациенты отличались значительной коморбидностью по сердечно-сосудистым заболеваниям: АГ была у 81 (90 %) пациента, у 28 % при поступлении были выявлены цифры АД сист., превышающие 140 мм рт.ст. Диагноз ИБС был установлен у 46 (51 %) пациентов, перенесенный ИМ – у 24 (27 %). Более половины (54 %) пациентов при поступлении имели диагноз ХСН, 37,5 % – постоянную форму ФП.

**Основные результаты исследования.** Согласно дизайну исследования, пациенты были разделены на две подгруппы, соответствующие исходам заболевания. В 1-ю подгруппу (выписка) вошли 71 пациент (79 % от общего числа), во 2-ю подгруппу (летальный исход) – 19 пациентов (21 %). Проведен сравнительный анализ демографических, клинических и лабораторных данных общей группы наблюдения и подгрупп. Результаты представлены в табл. 1 и 2.

Сравнительный анализ демографических данных в группах исхода не выявил статистически значимой разницы по возрасту, полу, ИМТ и общей коморбидности. В группе летального исхода отмечалась тенденция к преобладанию мужчин – 63 %. В группе неблагоприятного исхода отмечалось преобладание пациентов с диагнозом ИБС: 14 (74 %) (выписка) vs 32 (45 %) (летал/исх) пациента,  $p = 0,03$ . Сравнительный анализ СД-ассоциированных переменных выявил преобладание высокого исходного уровня гликемии натощак среди пациентов с летальным исходом: 8,7 [6,3; 10,8] ммоль/л (выписка) vs 12,5 [11,5; 14,5] ммоль/л (летал/исх),  $p < 0,0001$  и госпитализированных с исходной гликемией натощак  $\geq 10$  ммоль/л: 31 % (выписка) vs 84 % (летал/исх),  $p < 0,0001$ . Сравнительный анализ медиан исходного уровня альбумина плазмы выявил статистически значимую разницу с более низкими показателями у пациентов группы летального исхода: 37,3 [34,4; 40,7] г/л (выписка) vs 33,2 [29,0; 35,6] г/л (летал/исх),  $p = 0,0002$  и более высокие показатели протеинурии в группе летального исхода: 0,74 [0,5; 1,0] г/л (выписка) vs 1,5 [1,1; 2,6] г/л (летал/исх),  $p = 0,0001$  (рис. 1А). Был проведен анализ 55-дневной кумулятивной выживаемости (метод Каплана–Мейера). Методом ROC-анализа установлена точка отсечки (cut-off) для уровня протеинурии – 1 г/л. 55-дневная выживаемость у

Таблица 1 / Table 1

**Демографические и исходные клинические данные общей группы наблюдения и их сравнение в подгруппах по конечным точкам исследования**

**Baseline demographic, clinical data of observation group and its comparative characteristics in groups with different outcomes**

| Параметры/признаки                                                                                                                                                                                                                            | ХБП 3 ст.<br>(n = 90) | Выжившие<br>n = 71 (79%)                                                     | Умершие<br>n = 19 (21%)                                                  | Коэффициент, уровень значимости |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>COVID-независимые переменные</b>                                                                                                                                                                                                           |                       |                                                                              |                                                                          |                                 |
| Возраст, лет Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                                         | 70 [64; 78]           | 70 [64; 78]                                                                  | 70 [61; 80]                                                              | * p = 0,953                     |
| Пол, абс (Ж) (%)                                                                                                                                                                                                                              | 50 (56 %)             | 43 (60 %)                                                                    | 7 (37 %)                                                                 | $\chi^2$ p = 0,095              |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , М $\pm$ SD<br>до 24,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)<br>25–29,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)<br>30–34,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)<br>35–39,9 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)<br>$\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> , абс. (%) | 63 (70 %)             | 32,3 $\pm$ 5,8<br>5 (7 %)<br>16 (22 %)<br>24 (34 %)<br>17 (24 %)<br>9 (13 %) | 34,6 $\pm$ 6,1<br>4 (21%)<br>2 (10 %)<br>6 (32 %)<br>4 (21%)<br>3 (16 %) | t-test<br>p = 0,758             |
| CCI, баллы, Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                                          | 7 [5; 9]              | 7 [5; 9]                                                                     | 8 [6; 9]                                                                 | * p = 0,409                     |
| ИБС, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                 | 46 (51 %)             | 32 (45 %)                                                                    | 14 (74 %)                                                                | $\chi^2$ p = 0,030              |
| АГ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                  | 81 (90 %)             | 63 (89 %)                                                                    | 18 (94 %)                                                                | $\chi^2$ ** p = 0,432           |
| АД сист более 140 мм рт ст., абс. (%)                                                                                                                                                                                                         | 25 (28 %)             | 20 (28 %)                                                                    | 5 (26 %)                                                                 | $\chi^2$ p = 0,872              |
| ПИКС, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                | 24 (27%)              | 18 (25 %)                                                                    | 6 (32 %)                                                                 | $\chi^2$ p = 0,585              |
| ФП, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                  | 23 (26 %)             | 16 (22 %)                                                                    | 7 (37 %)                                                                 | $\chi^2$ p = 0,204              |
| ХСН, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                 | 48 (54 %)             | 34 (48 %)                                                                    | 14 (74 %)                                                                | $\chi^2$ p = 0,081              |
| Онко/забол., абс. (%)                                                                                                                                                                                                                         | 11 (12 %)             | 8 (11%)                                                                      | 3 (16%)                                                                  | $\chi^2$ ** p = 0,593           |
| ХОЗАНК, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                              | 34 (38 %)             | 26 (37 %)                                                                    | 8 (42 %)                                                                 | $\chi^2$ ** p = 0,864           |
| ХОБЛ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                | 39 (43%)              | 32 (45 %)                                                                    | 7 (37 %)                                                                 | $\chi^2$ p = 0,520              |
| ОНМК, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                | 11 (12 %)             | 10 (14 %)                                                                    | 1 (5%)                                                                   | $\chi^2$ ** p = 0,517           |
| Заболевание печени, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                  | 5 (6 %)               | 4 (6 %)                                                                      | 1 (5 %)                                                                  | $\chi^2$ ** p = 0,616           |
| <b>СД-ассоциированные переменные</b>                                                                                                                                                                                                          |                       |                                                                              |                                                                          |                                 |
| Длительность СД, лет Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                                 | 19 [13,5; 22]         | 18 [12; 22]                                                                  | 20 [16; 25]                                                              | * p = 0,091                     |
| ИТ, абс. (%)                                                                                                                                                                                                                                  | 25 (28 %)             | 17 (24 %)                                                                    | 8 (24 %)                                                                 | $\chi^2$ p = 0,083              |
| Гликемия (N 4,1–6,1), ммоль/л Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                        | 9,4 [6,5; 12,4]       | 8,7 [6,3; 10,8]                                                              | 12,5 [11,5; 14,5]                                                        | * p < 0,0001                    |
| Гликемия $\geq 10$ ммоль/л, абс. (%)                                                                                                                                                                                                          | 38 (32 %)             | 22 (31 %)                                                                    | 16 (84 %)                                                                | $\chi^2$ ** p < 0,0001          |
| <b>ХБП-ассоциированные переменные</b>                                                                                                                                                                                                         |                       |                                                                              |                                                                          |                                 |
| СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (N $\geq 90$ ) Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                        | 43 [37; 49]           | 44 [38; 50]                                                                  | 42 [33; 48]                                                              | * p = 0,061                     |
| Pcr (N 74–110), мкмоль/л Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                             | 124 [115; 135]        | 124 [115; 133]                                                               | 132 [117; 143]                                                           | * p = 0,165                     |
| Альбумин сыворотки (N 35,0–52,0), г/л Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                | 36,8 [33,5; 40,0]     | 37,3 [34,4; 40,7]                                                            | 33,2 [29,0; 35,6]                                                        | * p = 0,0002                    |
| Альбумин менее 35 г/л, абс. (%)                                                                                                                                                                                                               | 33 (37%)              | 20 (28%)                                                                     | 13 (67%)                                                                 | $\chi^2$ p = 0,0012             |
| Протеинурия, г/л Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                                     | 0,85 [0,5; 1,3]       | 0,74 [0,5; 1,0]                                                              | 1,5 [1,1; 2,6]                                                           | * p < 0,0001                    |
| <b>COVID-ассоциированные переменные</b>                                                                                                                                                                                                       |                       |                                                                              |                                                                          |                                 |
| Время дебют–госп, дни Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                                | 5 [4; 7]              | 5 [3; 7]                                                                     | 5 [5; 6]                                                                 | * p = 0,610                     |
| NEWS2, баллы Ме [ИКР]                                                                                                                                                                                                                         | 4 [1; 6]              | 3 [1; 5]                                                                     | 12 [5; 16]                                                               | * p < 0,0001                    |
| КТ, ст. абс. (%)<br>1–2 ст.<br>3–4 ст.                                                                                                                                                                                                        | 58 (65%)<br>32 (35%)  | 56 (79 %)<br>15 (21 %)                                                       | 2 (11%)<br>17 (89 %)                                                     | $\chi^2$<br>p < 0,0001          |

Примечание. Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), частота, абс. (%); \* U-критерий Манна–Уитни; \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йетса. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Онко/забол. – онкологическое заболевание; ХОЗАНК – хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; CCI – индекс коморбидности Charlson; ИТ – инсулинотерапия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Pcr – креатинин плазмы; NEWS – National Early Warning Score.

Note. Values are presented as median [IQR interquartile range] or n (%). BMI (ИМТ) – body mass index; DM (СД) – diabetes mellitus; IHD (ИБС) – ischemic heart disease; HTN (АГ) – hypertension; MI (ПИКС) – recent myocardial infarction; Afib (ФП) – atrial fibrillation; CHF (ХСН) – congestive heart failure; RO (Онко/забол) – recent oncology; PAD (ХОЗАНК) – Peripheral arterial disease; COPD (ХОБЛ) – chronic obstructive pulmonary disease; S (ОНМК) – stroke; CCI – Charlson comorbidity index; CT scan (КТ) – computed tomography; InsD (ИТ) – the insulin demand; GFR(СКФ) – glomerular filtration rate; Pcr – plasma creatinine; NEWS – National Early Warning Score.

Таблица 2 / Table 2

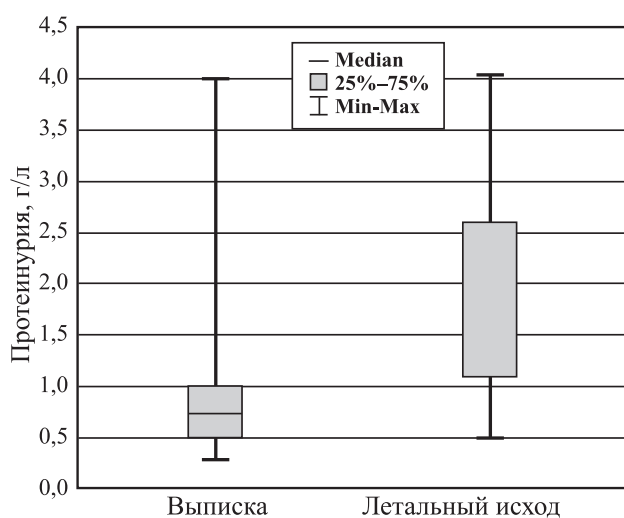
**Лабораторные данные общей группы наблюдения и их сравнение в подгруппах, соответствующих конечным точкам исследования**

**Baseline laboratory data of observation group and its comparative characteristics in groups with different outcomes**

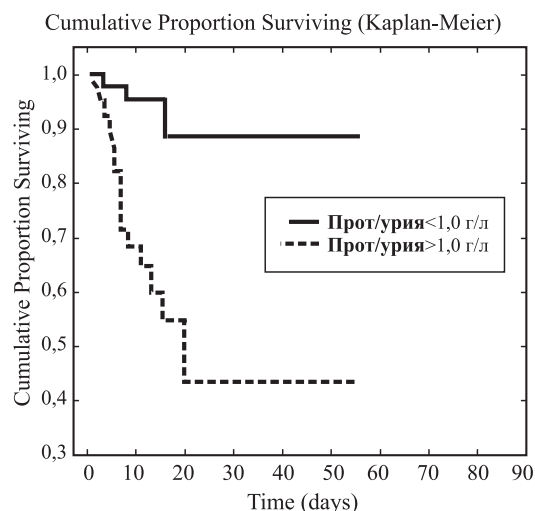
| <i>Лабораторные данные (в скобках указаны референсные значения)</i> |                       |                          |                         |                                 |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Параметры/ признаки                                                 | ХБП 3 ст.<br>(n = 90) | Выжившие<br>n = 71 (79%) | Умершие<br>n = 19 (21%) | Коэффициент, уровень значимости |
| Hb (N 120–140), г/л Ме [ИКР]                                        | 133 [121; 144]        | 133 [121; 144]           | 133 [120; 125]          | * p = 0,709                     |
| Лейкоциты (N 4,0–9,0), $\times 10^9$ /л Ме [ИКР]                    | 6,8 [5,1; 9,4]        | 6,8 [4,7; 9,1]           | 6,8 [5,7; 11,1]         | * p = 0,387                     |
| Лимфоциты (N 1,2–3,0), $\times 10^9$ /л Ме [ИКР]                    | 1,0 [0,7; 1,65]       | 1,1 [0,7; 1,7]           | 0,75 [0,4; 1,1]         | * p = 0,030                     |
| Тромбоциты (N 180–320), $\times 10^9$ /л Ме [ИКР]                   | 180 [142; 232]        | 179 [147; 220]           | 181 [127; 301]          | * p = 0,885                     |
| ЛДГ (N 0–248), ЕД/л Ме [ИКР]                                        | 316 [242; 424]        | 305 [229; 394]           | 408 [273; 621]          | * p = 0,007                     |
| АСТ (N 0–50), ЕД/л Ме [ИКР]                                         | 34 [22; 52]           | 31 [21; 44]              | 53 [31; 67]             | * p = 0,033                     |
| АЛТ (N 0–50), ЕД/л Ме [ИКР]                                         | 25 [15; 36]           | 23 [15; 36]              | 27 [13; 36]             | * p = 0,704                     |
| СРБ (N 0–6), мг/л Ме [ИКР]                                          | 68 [25; 142]          | 52 [23; 115]             | 160 [87; 229]           | * p = 0,0005                    |
| СРБ/альбумин                                                        | 1,9 [0,7; 4,0]        | 1,4 [0,6; 3,1]           | 5,3 [2,6; 7,5]          | * p = 0,0002                    |
| Ферритин (N 20–250), мкг/л Ме [ИКР]                                 | 356 [133; 626]        | 356 [159; 588]           | 383 [90; 670]           | * p = 0,978                     |
| D-димер (N 0–232), нг/мл Ме [ИКР]                                   | 459 [270; 840]        | 383 [254; 744]           | 899 [493; 2044]         | * p = 0,020                     |
| Фибриноген (N 2,76–4,71), г/л Ме [ИКР]                              | 6,7 [5,4; 7,4]        | 6,4 [5,7; 7,3]           | 6,0 [5,2; 9,3]          | * p = 0,922                     |
| ИЛ-6 (N 0–7), пг/мл ( $n_1 = 23$ ) ( $n_2 = 8$ ) Ме [ИКР]           | 65 [33; 107]          | 46 [19; 93]              | 109 [87; 196]           | * p = 0,006                     |

Примечание. В скобках указаны референсные значения. Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), частота, абс. (%); \* U-критерий Манна–Уитни; \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йетса. СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Note. Values are presented as median [IQR interquartile range] or n (%). CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; IL-6 – Interleukin 6.



А



Б

Рисунок 1. (А) Диаграмма размаха показателей протеинурии (Ме [ИКР]) по конечным точкам наблюдения. (Б) График 55-дневной кумулятивной выживаемости (метод Каплана–Мейера). Сплошная линия – пациенты с протеинурией < 1 г/л, пунктир – с протеинурией  $\geq 1$  г/л.

Figure 1A – Proteinuria in groups of outcomes. 1B – 55-days survival curves (Kaplan-Meier method). Solid line – proteinuria < 1 g/L, dotted line – proteinuria  $\geq 1$  g/L.

пациентов с исходной протеинурией  $\geq 1$  г/л составила 42 % vs 90 % у пациентов с исходной протеинурией < 1 г/л (см. рис. 1Б).

Среди пациентов с летальным исходом выявлено статистически значимое преобладание тяжелого поражения легких (КТ 3–4 ст.) – 15 (21 %) чел (выписка) vs 17 (89 %) чел (летал/исх),  $p < 0,0001$ ) и высокие показатели NEWS2 при поступлении в стационар – 3 [1; 5] балла (выписка) vs 12 [5; 16] баллов (летал/исх),  $p < 0,0001$ .

Анализ результатов лабораторных данных при поступлении выявил преобладание выраженности лимфопении у пациентов летального исхода – 1,1 [0,7; 1,7]  $\times 10^9$ /л (выписка) vs 0,75 [0,4; 1,1]  $\times 10^9$ /л (летал/исх),  $p = 0,030$ . Сравнительный анализ медиан уровня АСТ и ЛДГ выявил статистически значимую разницу по конечным точкам наблюдения с более высокими значениями в группе летального исхода: 31 [21; 44] ЕД/л (выписка) vs 53 [31; 67] ЕД/л (летал/исх),  $p = 0,033$  и 305 [229;

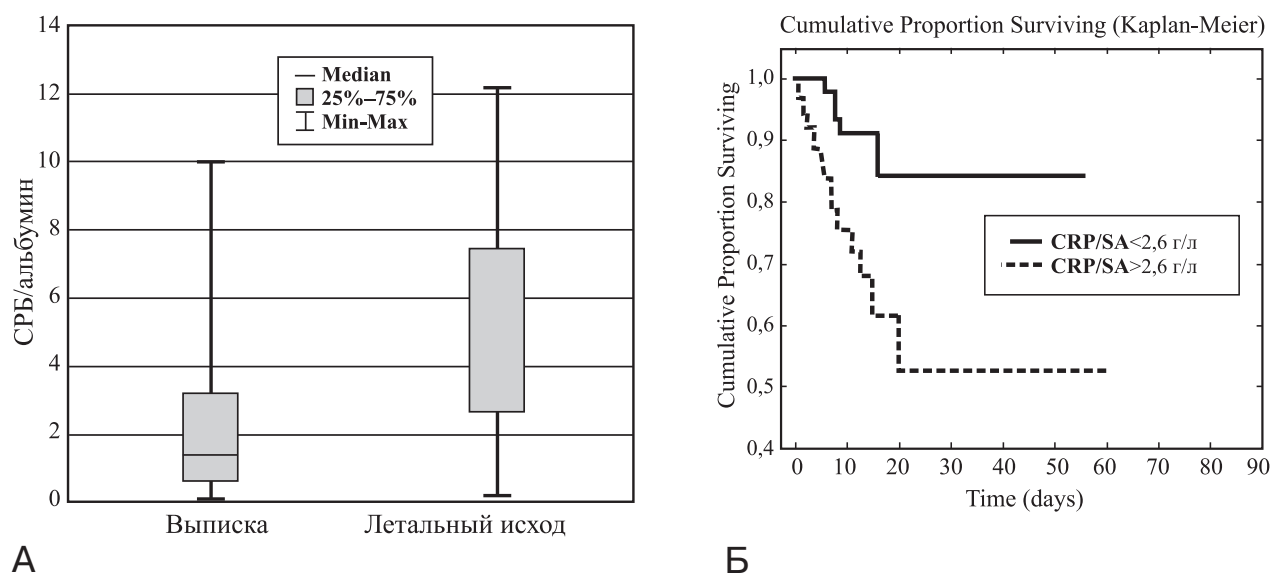


Рисунок 2. (А) Диаграмма размаха СРБ/альбумин плазмы (Me [ИКР]) по конечным точкам наблюдения. (Б) График 55-дневной кумулятивной выживаемости (метод Каплана–Мейера). Сплошная линия – пациенты с СРБ/альбумин плазмы <2,6, пунктир – пациенты с СРБ/альбумин плазмы ≥2,6.

Figure 2A – CRP to albumin ratio (survivors vs lethal outcomes). 2B – 55-days survival curves (Kaplan-Meier method). Solid line – CRP to albumin ratio <2,6, dotted line – CRP to albumin ratio ≥2,6.

| Параметр                     | ОШ                  | p     |
|------------------------------|---------------------|-------|
| Возраст старше 65 лет        | 0,79 (0,26 - 2,38)  | 0,467 |
| Женский пол                  | 0,38 (0,13 - 1,08)  | 0,785 |
| ИМТ ≥30 кг/м²                | 3,75 (1,27 - 11,05) | 0,065 |
| ССИ ≥10 баллов               | 1,02 (0,25 - 4,10)  | 0,365 |
| АД сист. >140 мм.рт.ст.      | 0,91 (0,29 - 2,86)  | 0,426 |
| ИБС                          | 3,41 (1,11 - 10,49) | 0,176 |
| ХСН                          | 3,05 (0,96 - 9,36)  | 0,097 |
| ПИКС                         | 1,36 (0,45 - 4,10)  | 0,246 |
| Онкол. заболевания           | 1,48 (0,35 - 6,21)  | 0,578 |
| ХОЗАНК                       | 1,26 (0,45 - 3,53)  | 0,435 |
| ХОБЛ                         | 0,71 (0,25 - 2,08)  | 0,701 |
| ОНМК                         | 0,34 (0,04 - 2,82)  | 0,653 |
| Заболевания печени           | 0,93 (0,09 - 8,85)  | 0,772 |
| СД более 10 лет              | 1,90 (0,38 - 9,28)  | 0,155 |
| ИТ                           | 2,30 (0,79 - 6,68)  | 0,145 |
| Гликемия ≥10 мм/л            | 11,8 (3,13 - 44,8)  | 0,001 |
| Альбумин плазмы ≤35 г/л      | 5,52 (1,85 - 16,52) | 0,034 |
| Протеинурия ≥1г/л            | 6,90 (2,07 - 23,0)  | 0,012 |
| Время дебют-госпит. > 4 дней | 1,95 (0,51 - 7,45)  | 0,451 |
| NEWS2 >4 баллов              | 14,7 (3,15 - 48,8)  | 0,015 |
| КТ 3-4 степени               | 31,7 (6,59 - 52,85) | 0,031 |

Рисунок 3. Оценка ФР, ассоциированных с неблагоприятным исходом.

Figure 3. Evaluation of risk factors associated with poor outcomes.

394] ЕД/л (выписка) vs 408 [273; 621] ЕД/л (летал/исх),  $p = 0,007$  соответственно. У пациентов обеих групп исхода отмечался высокий уровень лабораторных показателей, характеризующих системный воспалительный ответ. Медианы значений СРБ и ИЛ-6 значительно превышали верхнюю границу референсных значений у пациентов обеих групп, достигая крайне высоких показателей у пациентов с летальным исходом: 52 [23; 115] мг/л (выписка) vs 160 [87; 229] мг/л (летал/исх),  $p = 0,0005$  и 146 [19; 93] пг/мл (выписка) vs 109 [87; 196] пг/мл (летал/исх),  $p = 0,006$  соответственно. Сравнительный анализ показателей СРБ/альбумин плазмы выявил статистически значимые различия в группах исхода: 1,4 [0,6; 3,2] (выписка) vs 5,3 [2,6; 7,5] (летал/исх),  $p = 0,0003$ . Проведен анализ 55-дневной кумулятивной выживаемости (метод Каплана–Мейера). Методом ROC-анализа установлена точка отсечки (cut-off) для отношения СРБ/альбумин плазмы – 2,6. 55-дневная выживаемость у пациентов с СРБ/альбумин плазмы  $\geq 2,6$  составила 51 % vs 84 % у пациентов с СРБ/альбумин плазмы  $< 2,6$  (рис. 2А, Б).

Для выявления статистически значимых предикторов риска наступления неблагоприятного исхода проведен расчет ОШ для ряда показателей. Отбор показателей осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных, согласно которому значимой связи исследуемых признаков не выявлено. Результаты анализа вероятности наступления конечных точек исследования в зависимости от ряда характеристик представлены на рис. 3.

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, использована логистическая регрессия как один из методов многофакторного анализа. В качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода выбраны ФР: гликемия  $\geq 10$  ммоль/л, альбумин плазмы  $\leq 35$  г/л, протеинурия  $\geq 1$  г/л, 3–4 ст. поражения легких (по КТ ОГК), News2  $\geq 5$  баллов. Модель включила 90 объектов исследования. Для ее оценки в целом применен критерий  $\chi^2 = 50,675$  ( $p < 0,001$ ). Свободный член  $B_0 = -7,46$ ;  $B_1 = 2,57$ ;  $B_2 = 0,10$ ;  $B_3 = 2,66$ ;  $B_4 = 2,30$ ;  $B_5 = 2,52$ . Уравнение логит-регрессии:

$$Y = \exp(-7,46 + 2,57 \times X_1 + 0,1 \times X_2 + 2,66 \times X_3 + 2,3 \times X_4 + 2,52 \times X_5) /$$

$$1 + \exp(-7,46 + 2,57 \times X_1 + 0,1 \times X_2 + 2,66 \times X_3 + 2,3 \times X_4 + 2,52 \times X_5),$$

где Y – вероятность летального исхода (от 0 до 1);

X1 – News2  $\geq 5$  баллов (1 = да; 0 = нет);

X2 – альбумин плазмы  $\leq 35$  г/л (1 = да; 0 = нет);

X3 – гликемия натощак  $\geq 10$  ммоль/л (1 = да; 0 = нет);

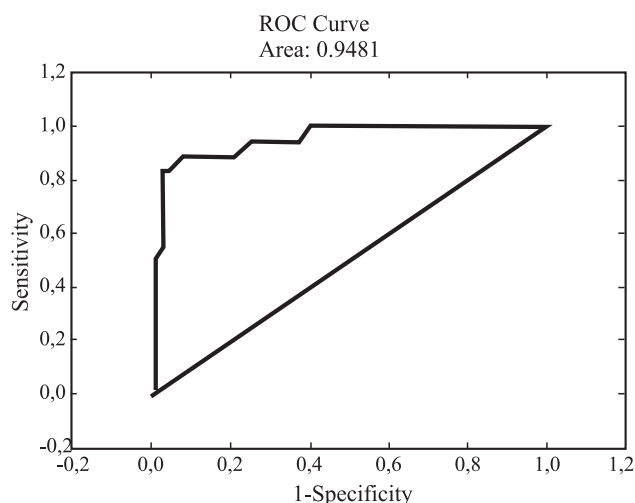


Рисунок 4. Данные ROC-анализа.

Figure. 4. ROC-analysis data.

X4 – протеинурия  $\geq 1$  г/л (1 = да; 0 = нет);

X5 – 3–4 степень поражения легких по данным КТ (1 = да; 0 = нет).

Общая предсказательная ценность модели – 94 %. Положительная прогностическая ценность – 92 %, отрицательная прогностическая ценность – 88 %. При получении значения Y от 0 до 0,5 процент верно предсказанных исходов «жизнь» составит 92, при получении значения Y от 0,5 до 1,0 процент верно предсказанных летальных исходов составит 88. Оценка общей прогностической ценности модели осуществлялась с помощью ROC-анализа (AUC 94 %) (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

**Резюме результатов исследования** Проанализированы демографические, исходные клинические и лабораторные характеристики пациентов с COVID-19, ХБП 3 ст. и СД2. Выявлены независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19: гликемия  $\geq 10$  ммоль/л, альбумин плазмы  $\leq 35$  г/л, протеинурия  $\geq 1$  г/л, 3–4 степень поражения легких по данным КТ ОГК, News2  $\geq 5$  баллов. Для определения риска наступления летального исхода построена прогностическая модель с использованием в качестве переменных выявленных ФР, предсказательная ценность которой составила 94 %.

**Обсуждение результатов исследования.** Высокая уязвимость к инфицированию SARS-CoV-2 и быстрое распространение возбудителя в организме пациента с СД обусловлены выраженной экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2) [16–19]. СД является причиной более тяжелого течения НКИ и серьезного прогноза заболевания [6, 7, 9, 10, 19]. G. Agarwal и соавт. на основании метаанализа 16

исследований пришли к выводу, что наличие СД определяет 2-кратное увеличение вероятности тяжелого течения и летального исхода НКИ [9], аналогичные результаты были получены в метаанализе А. Kumar и соавт. [10]. Показатели госпитальной летальности у пациентов с СД2 колеблются от 16 до 56 %, что определяется особенностями коморбидного фона анализируемых групп (от «неосложненного» СД до пациентов с ТПН) [6, 7, 20–23]. В нашем исследовании летальность у пациентов с СД2 и ХБП 3 ст. составила 21 %, что в целом совпадает с результатами 2-летнего ретроспективного анализа базы данных Федерального регистра СД РФ (ФРСД РФ) с включением более 320 тысяч пациентов с НКИ и СД2. Показатели летальности, по данным ФРСД РФ, составили 17,5 %, что в 8,8 раза превысило средние значения в общей популяции РФ [24]. Очевидно, что наличие ДБП ухудшает прогноз НКИ. Согласно данным Т.Н. Марковой и соавт., СКФ <58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов с СД2, т.е. наличие ХБП 3 ст. при поступлении увеличивает риск смерти в 3,1 раза (95 % ДИ 1,67–5,78,  $p < 0,001$ ) [23].

По данным метаанализа J. Singh и соавт., ХБП и СД увеличивают риск наступления летального исхода в 3,86 и 2,11 раза соответственно [25]. Сочетание этих заболеваний, значительного уровня общей коморбидности и наличия общепопуляционных ФР обусловило высокую априорную вероятность неблагоприятного течения НКИ среди пациентов представленного наблюдения. Анализ полученных результатов не продемонстрировал статистически значимого вклада АГ, ожирения и возраста в стратификацию риска летального исхода. Предполагаемая прогностическая ценность ряда общепопуляционных ФР в нашем исследовании была нивелирована их присутствием у подавляющего большинства пациентов. Так, распространенность АГ составила 90 % (из них – у 28 % медикаментозно неконтролируемая), ожирением страдало 70 % пациентов, медиана возраста была 70 [64; 78] лет, медиана индекса общей коморбидности (CCI) – 7 [5; 9] баллов. Тем не менее, анализ некоторых исходных клинико-лабораторных показателей выявил их существенное различие в группах исхода.

Вирусная инвазия в поджелудочную железу способствует нарастанию гипергликемии, которая выступает в роли драйвера неконтролируемого выброса провоспалительных цитокинов и приводит к развитию цитокинового шторма, острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [7, 16–18]. Ряд исследований подчеркивают распространен-

ность транзиторной гипергликемии у пациентов с НКИ без СД [26, 27], а также прогностическую значимость неконтролируемой гипергликемии у пациентов с установленным СД [28]. Наши результаты свидетельствуют, что уровень гликемии натощак  $\geq 10$  ммоль/л при поступлении пациента в стационар увеличивает риск летального исхода в 11,8 раза (95 % ДИ 3,13–44,9;  $p < 0,001$ ), что принципиально совпадает с рядом исследований. Так, S.P. Liu и соавт. продемонстрировали, что гликемия 7,0–11,1 ммоль/л увеличивала риск неблагоприятного исхода в 5,5 раза, гликемия  $\geq 11,1$  ммоль/л – в 11,5 раза [29]. По данным метаанализа S. Schlesinger и соавт., риск COVID-ассоциированной смерти у пациентов с СД прямо зависит от уровня исходной гликемии: ее рост на каждые 5 ммоль/л увеличивает риск летального исхода в 1,38 раза. Ряд исследований, включенных в метаанализ, доказали, что гликемия при поступлении  $\geq 10$  ммоль/л является пороговым уровнем, определяющим высокую вероятность летального исхода [30]. Аналогичный результат был получен в ранее опубликованной нами работе, посвященной прогнозированию течения НКИ у пациентов с СД2 и ХБП продвинутых стадий: исходная гликемия натощак  $\geq 10$  ммоль/л увеличивала риск летального исхода у пациентов с ХБП 4–5 ст. в 14,5 раза (95 % ДИ 3,7–55,4;  $p < 0,001$ ), у пациентов с ХБП 5Д – в 28,5 раза (95 % ДИ 7,1–33,5;  $p < 0,001$ ). Исходный уровень гликемии  $\geq 10$  ммоль/л стал предиктором инициации гемодиализа (ГД de novo) в рамках COVID-ассоциированной госпитализации у пациентов с ХБП 4–5 ст. (ОШ 3,38; 95 % ДИ 1,04–10,98;  $p = 0,050$ ). Следует отметить, что именно ГД de novo во многом определил сопоставимые значения летальности в группах ХБП 4–5 ст. и ХБП 5Д [22].

Гипоальбуминемия считается важным показателем тяжести клинического течения НКИ [31–33]. Степень снижения уровня альбумина инверсивно связана с напряженностью системного воспалительного ответа: чем тяжелее протекает гипервоспалительная реакция, тем быстрее снижается концентрация альбумина. Следствием этого снижения являются нарушения осмотического гомеостаза, развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [31]. По данным С. Chen и соавт., инициальная гипоальбуминемия увеличивала риск развития летального исхода в 34,7 раза (95 % ДИ 8,397–144,036;  $p < 0,001$ ) [31]. В метаанализах N.N.M. Soetedjo и соавт. и P. Paliogiannis и соавт. гипоальбуминемия была признана мощным ФР наступления летального исхода независимо от коморбидного фона [32, 33].

Нами выявлено, что исходный уровень альбумина плазмы  $\leq 35$  г/л увеличивает риск летального исхода более, чем в 5,5 раза (95 % ДИ 1,85–16,55;  $p = 0,012$ ). Аналогичный результат был получен при прогнозировании течения НКИ у пациентов с СД2 и ХБП продвинутых стадий: исходный уровень альбумина плазмы  $\leq 35$  г/л у пациентов с ХБП 4–5 ст. увеличивал риск летального исхода (ОШ 5,17; 95 % ДИ 1,52–17,50;  $p = 0,012$ ) и шансы ГД de novo в ходе госпитализации (ОШ 3,41; 95 % ДИ 1,05–11,55;  $p = 0,050$ ) [22].

Распространенность протеинурии среди госпитализированных пациентов с НКИ варьирует в пределах 28–84 %, ее количественные показатели определяются в диапазоне от незначительных следовых до субнефротического/нефротического уровней [34, 35]. Самым частым механизмом развития протеинурии является прямое нефротоксическое воздействие SARS-CoV-2 на канальцевый эпителий. Канальцевую протеинурию считают наиболее распространенным вариантом в общей популяции госпитализированных пациентов, однако, в 8–10 % случаев этот показатель достигает субнефротического или нефротического уровня [34–36]. Клубочковая протеинурия может быть следствием наличия ранее сформированной ХБП или COVID-ассоциированного цитокин-опосредованного поражения гломерулярного аппарата и подоцитов [34, 37]. Протеинурия считается прогностическим признаком развития острого почечного повреждения (ОПП) и летального исхода НКИ. Риски этих событий увеличиваются пропорционально степени ее выраженности. Согласно данным Е.С. Столяревич и соавт., при анализе результатов 178 патоморфологических исследований почек умерших пациентов признаки острого канальцевого некроза были выявлены в 86 % случаев (в том числе, в группе без ОПП – в 75 % случаев). Средние показатели протеинурии составили  $1,3 \pm 1,1$  г/л и при жизни статистически значимо не отличались у пациентов с диагностированным ОПП и без него [38]. Наши данные подтверждают прогностическую значимость протеинурии – при наличии исходной протеинурии  $\geq 1$  г/л риск летального исхода увеличивается в 6,69 раза.

Неблагоприятное течение НКИ характеризуется выраженной дисрегуляцией иммунного ответа, нарастающей активацией лимфоцитов и макрофагов, секрецией большого количества провоспалительных цитокинов, что в совокупности может привести к развитию цитокинового шторма и последующего СПОН [37, 39, 40]. Наиболее изученным лабораторным показателем, характе-

ризующим наличие и степень выраженности цитокинового шторма, является ИЛ-6. Этот провоспалительный цитокин синтезируется под воздействием активированных макрофагов и Т-клеток и является одним из ключевых медиаторов острой фазы воспаления. Особенностью изучаемой нами когорты пациентов была высокая степень выраженности системного воспалительного ответа, медиана ИЛ-6 превышала референсные значения более чем в 9 раз, а в группе летального исхода – более чем в 15. Среди других показателей напряженности системного воспаления особое внимание уделяется СРБ. Его синтез и высвобождение в кровотоке стимулируется непосредственно ИЛ-6, что определяет прогностическую ценность обоих показателей [40–42]. Высокая концентрация СРБ может стимулировать проапоптозные цитокины, подавлять продукцию NO-синтазы, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции. СРБ является не только индикатором напряженности воспалительного ответа, но также играет активную роль в поддержании цитокинового шторма и органных повреждений. По данным метаанализа N. R. Smilowitz и соавт., у пациентов с неблагоприятным исходом НКИ показатели СРБ в среднем в 40 раз выше, чем при легком течении заболевания [43]. Согласно результатам метаанализа S.S. Rathore и соавт., рост показателя СРБ на каждые 50 единиц увеличивал риск наступления летального исхода на 42 %, увеличение этого показателя на 100 единиц приводило к троекратному увеличению риска неблагоприятного исхода [44]. Полученные нами данные свидетельствуют, что медиана СРБ в общей когорте наблюдения превышала референсные значения более чем в 10 раз, достигая своего максимума (более чем в 25 раз) в группе летального исхода. Прогностическая значимость отношения СРБ/альбумин плазмы при НКИ была подробно освещена в метаанализах S.S. Rathore и соавт. и H.J. Zavalaga-Zegarra [42, 44]. По мнению авторов, СРБ/альбумин плазмы можно рассматривать как предиктор тяжелого течения и летального исхода, особенно если это отношение превышает 3. Согласно нашим данным, в группе летального исхода это соотношение составило 3,5. Анализ лабораторных маркеров напряженности воспалительного ответа позволяет предположить, что для изучаемой когорты характерен специфический гипервоспалительный фенотип, проявляющийся высокими показателями ИЛ-6, СРБ и СРБ/альбумин плазмы.

В условиях пандемии одной из приоритетных задач является селекция угрожаемого по тяжести состояния контингента. КТ ОГК стала

общепризнанным методом визуализации COVID-ассоциированной пневмопатии. В большинстве отечественных и зарубежных клиник для оценки степени вирусной экспансии используется эмпирическая визуальная шкала, отражающая объем вовлеченной в патологический процесс легочной паренхимы [14]. Полученные в ходе исследования данные демонстрируют высокую прогностическую ценность продвинутых степеней поражения легких, верифицированных при поступлении пациентов в стационар. Результаты нашего исследования совпадают с рядом репрезентативных обобщающих обзоров и метаанализов, подчеркивающих ключевую роль данных КТ ОГК для стратификации риска тяжелого и неблагоприятного течения НКИ [45]. В 2020 году Британским королевским колледжем врачей в качестве инструмента быстрой, доступной широкому кругу медицинских работников и информативной оценки текущего статуса пациентов с НКИ была предложена шкала-калькулятор NEWS2 [15]. Ряд когортных исследований, проведенных на пике пандемии, продемонстрировали высокую предсказательную ценность NEWS2 в отношении наступления неблагоприятных исходов [46–48]. М. Covino и соавт. полагают, что данная шкала оптимальна для прогнозирования риска госпитализации в ОРИТ [47]. Согласно данным А. Gidari и соавт., пороговое значение 7 баллов по NEWS2 является предиктором неблагоприятного течения и исхода НКИ [46]. Обобщая опыт ряда исследований, проведенных в Европе и Юго-Восточной Азии, В. Williams отмечает высокую отрицательную прогностическую ценность NEWS2 в отношении наступления осложнений и летального исхода в общей популяции: при показателях менее 5 баллов в течение ближайших 72 ч умерли 2,3 % пациентов, в то время как при показателе  $\geq 5$  баллов летальность в течение последующих трех суток достигла 10,5 % [48]. Обобщая собственные и литературные данные, мы полагаем, что NEWS2 более 5 баллов является ключевым индикатором тяжелого клинического течения НКИ у пациентов с СД2 и ХБПЗ, так же как и в общей популяции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 и ХБП представляют собой наиболее распространенные неинфекционные хронические заболевания и признаются мировым медицинским сообществом в качестве глобальных эпидемий. Оба заболевания имеют тенденцию к динамичной экспансии и определяют прогрессивный рост заболеваемости и смертности по всему миру. Накопленный в условиях НКИ мировой и отече-

ственный опыт свидетельствует, что пациенты с СД2 и ДБП являются одной из наиболее уязвимых групп по неблагоприятному течению и прогнозу COVID-19. Госпитальная летальность изучаемой когорты на порядок превосходит общепопуляционную, что определяет крайнюю актуальность выявления предикторов неблагоприятного исхода НКИ. Стратификация риска тяжелого течения COVID-19 позволяет оптимизировать лечебные и профилактические стратегии ведения пациентов на различных этапах оказания медицинской помощи. В результате проведенного исследования определены предикторы неблагоприятного исхода НКИ, которые являются частью рутинных клинико-инструментальных и лабораторных показателей, доступных на догоспитальном или раннем госпитальном этапах. Их максимально раннее выявление позволит оптимизировать маршрутизацию пациентов в диапазоне от амбулаторного наблюдения до госпитализации в ОРИТ и персонализировать лечебно-диагностическую стратегию в каждом конкретном случае.

**Ограничения исследования.** Ограничения представленного исследования определялись его ретроспективным характером (ограничение размера выборки, отсутствие контроля над качеством и объемом лабораторных и инструментальных методов исследований).

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Global report on diabetes Zheneva: Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia; 2018. Litsenziia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет* 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035 Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus* 2023;26(2):104–123. (In Russ.) doi: 10.14341/DM13035
4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(11):1803–1805. doi: 10.1093/ndt/gfz174
5. 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.)

6. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ et al. Diabetes as a Risk Factor for Poor Early Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Diabetes Care* 2020;43(12):2938–2944. doi: 10.2337/dc20-1506
7. Huang I, Lim MA, Pranata R Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):395–403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
8. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
9. Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ et al. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *J Diabetes* 2020;12(11):851–855. doi: 10.1111/1753-0407.13091
10. Kumar A, Arora A, Sharma P et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):535–545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044
11. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S139–140]. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S102–S138. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
12. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):125–132. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00415-3
13. Stevens PE, Levin A Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158(11):825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
14. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 14-я версия от 27.12.21 (static-0.minzdrav.gov.ru). – Минздрав России, 2021
- Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 14-я версия от 27.12.21 (static-0.minzdrav.gov.ru). Минздрав России; 2021. (In Russ.)
15. Royal College of Physicians NEWS2 and deterioration in COVID-19. Accessed May 24, 2020 at <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>
16. Caballero AE, Ceriello A, Misra A et al. COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. *J Diabetes Complications* 2020;34(9):107671. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107671
17. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes* 2020;12(12):895–908. doi: 10.1111/1753-0407.13085
18. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:649525. Published 2021 Jun 17. doi: 10.3389/fendo.2021.649525
19. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(1):11–30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4
20. Martínez-Murillo C, Ramos Peñafiel C, Basurto L et al. COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021;4(3):e00279. Published 2021 Jun 14. doi: 10.1002/edm.2.279
21. Зельтун-Абрамов ЕМ, Лысенко МА, Фролова НФ и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек. *Сахарный диабет* 2021;24(1):7–31. doi: 10.14341/DM12688
- Зельтун-Абрамов ЕМ, Лысенко МА, Фролова НФ et al. Risk factors of adverse outcome of COVID-19 and experience of Tocilizumab administration in patients on maintenance hemodialysis due to diabetic kidney disease. *Diabetes mellitus* 2021;24(1):17–31. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12688
22. Ключкова НН, Лысенко МА, Зельтун-Абрамов ЕМ и др. COVID-19 у пациентов с поздними стадиями диабетической болезни почек: потребность в гемодиализе de novo как один из предикторов неблагоприятного исхода. *Нефрология и диализ* 2023;25(1):57–75. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-57-75
- Ключкова НН, Лысенко МА, Зельтун-Абрамов ЕМ et al. COVID-19 in patients with advanced stages of diabetic kidney disease: new onset renal replacement therapy as one of the predictors of adverse outcome. *Nephrology and dialysis*. 2023;25(1):57–75. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-57-75
23. Маркова ТН, Пономарева АА, Самсонова ИВ и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2022;11(1):8–16. doi: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16
- Маркова ТН, Пономарева АА, Самсонова ИВ et al. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. *Endocrinology: News, Opinions, Training* 2022;11(1):8–16. (In Russ.) doi: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16
24. Мокрышева НГ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование. *Сахарный диабет* 2022;25(5):404–417. doi: 10.14341/DM12954
- Мокрышева НГ, Шестакова МВ, Викулова ОК et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes mellitus* 2022;25(5):404–417. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12954
25. Singh J, Malik P, Patel N et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2022;22(1):125–135. doi: 10.1007/s10238-021-00715-x
26. Wang S, Ma P, Zhang S et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multicentre retrospective study. *Diabetologia* 2020;63(10):2102–2111. doi: 10.1007/s00125-020-05209-1
27. Маркова ТН, Лысенко МА, Иванова АА и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Сахарный диабет* 2021;24(3):222–230. doi: 10.14341/DM12712
- Маркова ТН, Лысенко МА, Иванова АА et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with new coronavirus infection. *Diabetes mellitus* 2021;24(3):222–230. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12712
28. Bode B, Garrett V, Messler J et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(4):813–821. doi: 10.1177/1932296820924469
29. Liu SP, Zhang Q, Wang W et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108338. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108338
30. Schlesinger S, Lang A, Christodoulou N et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2023;66:1395–1412. doi: 10.1007/s00125-023-05928-1
31. Chen C, Zhang Y, Zhao X et al. Hypoalbuminemia – An Indicator of the Severity and Prognosis of COVID-19 Patients: A Multicentre Retrospective Analysis. *Infect Drug Resist* 2021;14:3699–3710. doi: 10.2147/IDR.S327090
32. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Damara FA et al. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2021;45:120–126. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.003
33. Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M et al. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic

review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2021;21(3):343–354. doi: 10.1007/s10238-021-00686-z

34. Mohamed MMB, Velez JCQ. Proteinuria in COVID-19. *Clin Kidney J* 2021;14(Suppl 1):i40–i47. Published 2021 Mar 26. doi: 10.1093/ckj/sfab036

35. Karras A, Livrozet M, Lazareth H et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(4):514–521. doi: 10.2215/CJN.09130620

36. Томилина НА, Фролова НФ, Артюхина ЛЮ и др. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ* 2021; 23(2):147–159. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159

Tomilina NA, Frolova NF, Artyukhina LY et al. COVID-19: relationship with kidney diseases. Literature review. *Nephrology and dialysis* 2021;23(2):147–159. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159

37. Лаврищева ЮВ, Конради АО, Яковенко АА. Особенности поражения жизненно важных органов на фоне инфекции SARS-CoV-2. *Нефрология* 2022;26(4):9–17. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17>

Lavrisheva YV, Konradi AO, Jakovenko AA Features of Damage to Vital Organs Due to SARS-CoV-2 Infection. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):9–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17>

38. Столяревич ЕС, Фролова НФ, Артюхина ЛЮ, Варясин ВВ. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и диализ* 2020;22(Спецвыпуск):46–55. doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special\_Issue-46-55

Stolyarevich ES, Frolova NF, Artyukhina LY, Varyasin VV Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from Covid-19. *Nephrology and dialysis* 2020;22(Special Issue):46–55. (In Russ) doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special\_Issue-46-55

39. Henry BM, de Oliveira MHS et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369

40. England JT, Abdulla A, Biggs CM et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev* 2021;45:100707. doi: 10.1016/j.blre.2020.100707

41. Semiz S. COVID19 biomarkers: What did we learn from systematic reviews? *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:1038908. doi: 10.3389/fcimb.2022.1038908

42. Zavalaga-Zegarra HJ, Palomino-Gutierrez JJ, Ulloque-Badaracco JR et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis* 2022 16;7(8):186. doi: 10.3390/tropicalmed7080186

43. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J* 2021;42(23):2270–2279. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103

44. Rathore SS, Oberoi S, Iqbal K et al. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022;32(6):e2390. doi: 10.1002/rmv.2390

45. Salameh JP, Leeflang MM, Hooft L et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD013639. Published 2020 Sep 30. doi: 10.1002/14651858.CD013639.pub2

46. Gidari A, De Socio GV, Sabbatini S, Francisci D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis (Lond)* 2020;52(10):698–704. doi: 10.1080/23744235.2020.1784457

47. Covino M, Sandroni C, Santoro M et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation* 2020;156:84–91. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.08

48. Williams B. The National Early Warning Score: from concept to NHS implementation. *Clin Med (Lond)* 2022;22(6):499–505. doi: 10.7861/clinmed.2022-news-concept

## Сведения об авторах:

Клочкова Наталия Николаевна

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики.

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, старший лаборант. Тел.: +7(916) 015-45-27; E-mail: natalidoc@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>

Проф. Лысенко Марьяна Анатольевна, д-р мед. наук

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», главный врач.

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(499)196-10-12; E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Проф. Зельтень-Абрамов Евгений Мартынович, д-р мед. наук

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования.

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», врач-кардиолог. Тел.: +7(916) 656-80-93; E-mail: ezeltyn@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

Проф. Маркова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук

127473, Россия, Москва, улица Делегатская, д. 20 стр. 1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и диабетологии.

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», заведующая отделением эндокринологии. Тел.: +7(916)629-92-28; E-mail: markovatn18@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

Проф. Потешкина Наталия Георгиевна, д-р мед. наук  
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, профессор, заведующая кафедрой терапии. Тел.: +7(916) 656-80-93; E-mail: nat-pa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

Белавина Наталья Ивановна, канд. мед. наук  
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», врач отделения ультразвуковой диагностики. Тел.: +7(968)761-88-40; E-mail: natbelavina@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

Кондрашкина Светлана Викторовна  
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», врач-кардиолог отделения общего медицинского персонала. Тел.: +7(968) 637-77-80; E-mail: kras6989@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6419-923X>

#### About the authors:

Nataliya N. Klochkova, MD  
123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52, Department of ultrasound diagnostics.  
117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov St., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Therapy of Complementary Professional Education. Phone: +7(916) 015-45-27; E-mail: natalidoc@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>

Prof. Maryana A. Lysenko MD, PhD, DMedSci  
123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52, Chief of the Hospital. Phone: +7(499)196-10-12; E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>  
117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov St., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Therapy of Complementary Professional Education.

Prof. Eugene M. Zeltyn-Abramov MD, PhD, DMedSci  
117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov St., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Therapy of Complementary Professional Education.  
123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52. Phone: +7(916) 656-80-93; E-mail: ezeltyn@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

Prof. Tatyana N. Markova MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya st. 20, build. 1. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine

and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Department of Endocrinology and Diabetology.  
123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52. Phone: +7(916)629-92-28; E-mail: markovatn18@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

Prof. Nataliya G. Poteshkina MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov St., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Therapy of Complementary Professional Education. Phone: +7(916) 656-80-93; E-mail: nat-pa@yandex.ru . ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

Natalya I. Belavina, MD, PhD  
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52, Department of ultrasound diagnostics. Phone: +7(968)761-88-40; E-mail: natbelavina@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

Svetlana V. Kondrashkina, MD  
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52. Phone: +7(968) 637-77-80; E-mail: kras6989@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

**Вклад авторов:** К.Н.Н. – написание текста, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных, статистическая обработка и анализ результатов; Л.М.А. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта текста; З-А.Е.М. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и окончательное редактирование текста; М.Т.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; П.Н.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Б.Н.И. – дизайн исследования, анализ статистических данных, написание текста, подбор литературных источников; К.С.В. – сбор и обработка клиничко-лабораторных данных, подбор литературных источников. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

**Contribution of the authors:** K.N.N. – writing of the text, collection and processing of clinical and laboratory data, statistical processing and analysis of the results; L.M.A. – concept and design of the study, approval of the final version of the text; Z-A.E.M. – concept and design of the study, analysis of the results, writing and final editing of the text; M.T.N. – research concept and design, analysis of results, text editing; P.N.G. – research concept and design, text editing; B.N.I. – research design, statistical data analysis, text writing, selection of literary sources; K.S.V. – collection and processing of clinical and laboratory data, selection of literary sources. All authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

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

Статья поступила в редакцию 13.08.2023;  
одобрена после рецензирования 01.10.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 13.08.2023;  
approved after reviewing 01.10.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

© А.Н. Шишкин, А.И. Князева, 2023  
УДК [578.834.1 : 616.12-005.4] : 616.61 : 612.13

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-78-85  
EDN: QNIALN

## ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Александр Николаевич Шишкин<sup>1✉</sup>, Алена Игоревна Князева<sup>2</sup>

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

<sup>1</sup> alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>  
<sup>2</sup> st030951@student.spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4191-8208>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ожирение являются частой патологией у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Существует необходимость определения маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у таких больных из-за высокого риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и развития осложнений. **ЦЕЛЬ** – оценка выраженности эндотелиальной дисфункции у лиц с ИБС и ожирением в постковидном периоде для улучшения ведения данных больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было обследовано 49 пациентов, которые год назад перенесли коронавирусную инфекцию. В 1-ю группу (n=24) были включены больные с ИБС в постковидном периоде. 2-я группа (n=25) – пациенты с ИБС и ожирением, перенесшие COVID-19. У обследованных изучали анамнез заболевания, проводился объективный осмотр, оценивались данные ультразвукового исследования почек с дуплексным сканированием почечных артерий (индекс резистивности, RI), индекс пульсации, PI), результаты биохимического анализа крови, уровни альбуминурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди пациентов 2-й группы определялись более высокие RI и PI меж- долевых, сегментарных артерий. Повышение RI и PI сегментарных артерий сопровождалось увеличением моче- вой кислоты (p=0,001). Средний уровень альбуминурии в 1-й группе составил  $15,7 \pm 4,5$  мкг/л, у лиц 2-й группы – равнялся  $24,3 \pm 5,3$  мкг/л (p=0,110). При увеличении уровня глюкозы обнаружено повышение С-реактивного белка. У больных с ожирением выявлены достоверно более высокие уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности по сравнению с лицами 1-й группы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У лиц с ИБС и ожирением в постковидном периоде наблюдались выраженные изменения липидного обмена, большая частота сахарного диабета у лиц женского пола, изменения параметров внутрипочечной гемодинамики, взаимосвязанные с уровнями моче- вой кислоты.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, ожирение, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2

**Для цитирования:** Шишкин А.Н., Князева А.И. Особенности внутрипочечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19. *Нефрология* 2023;27(4):78-85. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-78-85. EDN: QNIALN

## FEATURES OF INTRARENAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE WHO HAVE UNDERGONE COVID-19

Alexander N. Shishkin<sup>1✉</sup>, Alena I. Kniazeva<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup> Saint-Petersburg state University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup> alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5111-2131>  
<sup>2</sup> st030951@student.spbu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4191-8208>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Coronary heart disease (CHD) and obesity are common pathologies in patients who have had COVID-19. Endothelial dysfunction (ED) markers determination has been important in such patients due to the high risk of cardiovascular diseases progression and complications development. **THE AIM** Assessment of endothelial dysfunction severity in patients with CHD and obesity in the post-COVID-19 period to improve the management of these patients. **PATIENTS AND METHODS.** 49 patients were examined, who had COVID-19 a year ago. The first group (n=24) included patients with coronary artery disease in the post-COVID period. The second group (n=25) included patients with CHD and obesity who had COVID-19. We evaluated data from an ultrasound examination of the kidneys with duplex scanning of the renal arteries (resistance index (RI), pulsation index (PI)). We also studied the medical history, performed an objective examination, the results of a biochemical blood test, albuminuria levels. **RESULTS.** We demonstrated higher RI and PI of interlobar, segmental arteries in persons of the second group. An increase in RI and PI of segmental arteries accompanied by an increase in uric acid (p=0.001). The average level of microalbuminuria in the first group was  $15,7 \pm 4,51$  µg/l, in the second group it was  $24,38 \pm 5,38$  µg/l (p=0.110). Increasing glucose levels accompanied by an elevation of C-reactive protein levels. Obese

patients had significantly higher levels of total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins than patients in the first group. **CONCLUSION.** We observed changes in lipid metabolism, a higher incidence of diabetes mellitus in females, and changes in intrarenal hemodynamic parameters associated with uric acid levels in patients with coronary heart disease and obesity in the post-COVID-19 period.

**Keywords:** endothelial dysfunction, coronary heart disease, obesity, COVID-19, SARS-CoV-2

**For citation:** Shishkin A.N., Kniazeva A.I. Features of intrarenal hemodynamics as endothelial dysfunction indicator in patients with coronary heart disease in the post-COVID-19 period. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):78-85. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-78-85. EDN: QNIALN

## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная болезнь 2019 года или COVID-19 является серьезной пандемией и, по разным оценкам, имеет уровень летальности 2–3 % [1, 2]. Большинство случаев COVID-19 протекают бессимптомно или проявляются легкими и умеренными симптомами, примерно у 20 % пациентов развивается тяжелое заболевание, характеризующееся атипичной интерстициальной двусторонней пневмонией, которая может прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности. Наблюдающийся при коронавирусной инфекции высокий риск полиорганной недостаточности, в том числе, связан с поражением сердечно-сосудистой системы [3]. У лиц с COVID-19 часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4], а также кардиоваскулярные факторы риска, в частности ожирение [5]. К состояниям, которые связаны с более серьезным прогнозом, относят сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС [6]. При анализе показателей 1007 больных с COVID-19, госпитализированных с острым респираторным дистресс-синдромом, ССЗ были обнаружены у 61,4%; у 16,3 % – встречалась ИБС; ожирением страдали 26,1 % пациентов [7]. В общемировой медицинской практике доминирует теория системного воспаления как основного повреждающего фактора в патогенезе COVID-19 и особой роли дисфункции эндотелия (ЭД) [8], которая также является важным патогенетическим звеном у пациентов с ИБС и ожирением [9].

Под ЭД подразумевается патологическое состояние, характеризующее дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антитромбогенными и антимитогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) и веществами с сосудосуживающими, пролиферативными и протромботическими характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [10]. В литературе описываются множество клинических состояний, связанных с ЭД (артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, эндокринные возрастные нарушения и др.) [11]. Эндотелиальная дисфункция в наше время индуцируется пере-

несенной коронавирусной инфекцией и сопровождается системным нарушением микроциркуляции [12].

Инструментальные методы изучения состояния эндотелия являются наиболее значимыми и востребованными в настоящее время. Неинвазивным инструментальным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ) почек с дуплексным сканированием почечных артерий. Исследуются магистральные и интрааренальные артерии почек (сегментарные и междольевые) в проекции трех сегментов обеих почек. Определяются RI – индекс резистивности (индекс периферического сопротивления), PI – индекс пульсации [13], превышение нормальных значений которых возможно рассматривать в качестве увеличения внутрисосудистого почечного сопротивления [14]. К неинвазивным инструментальным методам, оценивающим состояние функции эндотелия, также можно отнести ультразвуковое исследование сонных артерий [15], пробу с реактивной гиперемией (исследование сосудодвигательной функции эндотелия) и нитроглицерином [16], плетизмографию пальцев [17], оценку эндотелиальной функции сетчатки с помощью провокационных тестов [18]. К инвазивным методам относятся проведение коронарографии с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) [19]. Исследование функции эндотелия может быть произведено и на уровне плечевых артерий с помощью плетизмографии [11].

Перспективным методом исследования ЭД служит лабораторная диагностика. Список эндотелиальных факторов, которые являются маркерами его состояния и характеризуют вазомоторную, гемостатическую, адгезионную и ангиогенную функции эндотелия, велик и постоянно пополняется. Следует также обратить внимание на группу маркеров ЭД, включающую факторы, уровень которых коррелирует с изменением функции эндотелия. К ним относят антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности, липопротеин (а), цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8 и др.), С-реактивный белок (СРБ), мочевую кислоту [20, 21].

Морфологические методы оценки дисфункции эндотелия включают анализ количества циркулирующих эндотелиальных клеток [20], уровень эндотелиальных апоптотических микрочастиц [22]. Цитологические методы диагностики не позволяют непосредственно оценить и дифференцировать нарушения функций эндотелиальной клетки, но обеспечивают анализ степени повреждения эндотелиальных клеток. Кроме того, данный метод позволяет установить репарационный потенциал эндотелия.

С целью оценки активности процессов воспаления в клинической практике широко применяется определение маркеров воспаления в плазме, СРБ. У пациентов с нестабильной стенокардией наблюдается большее содержание воспалительных маркеров по сравнению со стабильной стенокардией, что обуславливает неблагоприятное прогностическое значение. Концентрация СРБ способна косвенно отражать уровень ИЛ-6, который запускает синтез острофазовых белков. Уровни СРБ, ФНО- $\alpha$  имеют взаимосвязь с развитием клинических проявлений ИБС, а также связаны с возникновением стенокардии, инфаркта миокарда и ЭКГ-признаками ИБС [23].

В литературе отмечается связь нарушения функций эндотелия с появлением альбуминурии, что подтверждалось с помощью оценки результатов эндотелий-зависимой (ЭЗВД) и эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) плечевой артерии [24]. Альбуминурия связана с увеличением проницаемости стенки капилляров клубочка и нарушением его реабсорбции в проксимальных канальцах [25]. Она является не только маркером вовлечения почек в патологический процесс, но и также отражает степень генерализованного поражения микрососудов и суммарного риска развития осложнений, а также неблагоприятных исходов [26]. Риск появления альбуминурии увеличивается в 2 раза при метаболических нарушениях [27] и, прежде всего, ожирении. Данные факторы связаны, в том числе, и с прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений [28].

Существенное воздействие на функции эндотелия оказывает уровень в крови мочевой кислоты (МК). Повышение ее уровня активирует процессы пероксидации и служит независимым фактором неблагоприятного прогноза при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Уровень МК в сыворотке крови закономерно возрастает при прогрессировании хронической болезни почек [29]. МК может вести себя и как про-, и как противовоспалительный фактор, поэтому пока нет однозначного понимания ее роли у больных с

ожирением [30]. Таким образом, проведение оценки выраженности ЭД у лиц с ИБС и ожирением в постковидном периоде является актуальным и может способствовать улучшению тактики ведения таких пациентов.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование было основано на ретроспективном анализе 49 историй болезни больных, 1 год назад перенесших коронавирусную инфекцию. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия ожирения. Его степень оценивали по индексу массы тела (ИМТ), рассчитываемого по формуле  $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . В 1-ю группу вошли мужчины ( $n=12$ ) и женщины ( $n=12$ ) с ИБС, в постковидном периоде. Во 2-ю группу были включены лица мужского ( $n=12$ ) и женского пола ( $n=13$ ) с ИБС в постковидном периоде страдающие ожирением. В 1-й группе средний ИМТ пациентов составил  $26,4 \pm 2,5 \text{ кг/м}^2$ . Во 2-й группе средний ИМТ равнялся  $32,1 \pm 1,5 \text{ кг/м}^2$ .

Критериями исключения являлись: наличие анемического синдрома, нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек 4 и 5 стадии, инсульта в анамнезе, дыхательной недостаточности, онкологических заболеваний, возраст младше 18 лет.

У обследованных пациентов осуществляли сбор анамнеза заболевания и наследственного анамнеза (наличие ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений), объективный осмотр, оценивались рост-весовые показатели.

Внутрипочечный кровоток изучали с помощью прибора «Logiq E9» (США) с использованием конвексного мультимастотного датчика 2,5–7,5 МГц. Изучали магистральные и интрааренальные артерии (сегментарные и междолевые) в трех сегментах почек. Определялись RI и PI артериального кровотока. RI отражает сопротивление кровотоку дистальнее измерения, вычисляется по формуле:  $\text{RI} = (\text{максимальная систолическая скорость кровотока} - \text{конечная диастолическая скорость кровотока}) / \text{конечная диастолическая скорость кровотока}$ . PI характеризует упругоэластические сосудистые свойства. Вычисляется с помощью формулы:  $\text{PI} = (\text{максимальная систолическая скорость кровотока} - \text{конечная диастолическая скорость кровотока}) / \text{средняя скорость кровотока}$ .

Проводился биохимический анализ крови с использованием анализатора «Olympus AU 680» (Япония). У обследованных пациентов определяли биохимические параметры сыворотки крови: об-

щий билирубин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), креатинин, мочевину, глюкозу. Оценивались показатели липидограммы: общий холестерин (ОХС), триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Методом, позволяющим косвенно оценить состояние эндотелия, служит изучение уровня факторов, способных повреждать эндотелий, содержание которых взаимосвязано с выраженностью эндотелиальной доступности. К таким факторам относятся уровни С-реактивного белка, мочевой кислоты и альбуминурии, рассматривали в связи с ЭД.

Статистический анализ результатов осуществлялся при использовании программ «Microsoft Excel – 16.0» («Microsoft Office 2013», США), «GraphPadPrism 8» («GraphPadSoftware», США). Осуществляли оценку среднего арифметического, а также стандартной ошибки среднего значения. С целью оценки межгрупповых различий значений признаков, которые имели непрерывное распределение, использовали t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Манна–Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности проводили с помощью точного критерия Фишера. За уровень достоверности показателей принимался  $p < 0,05$ . Для корреляционного анализа рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона в случае нормального распределения, Спирмена в случае выявления ненормального распределения хотя бы одного из исследуемых признаков.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин с ИБС составил  $58,1 \pm 7,1$  года. Средний возраст мужчин 1-й груп-

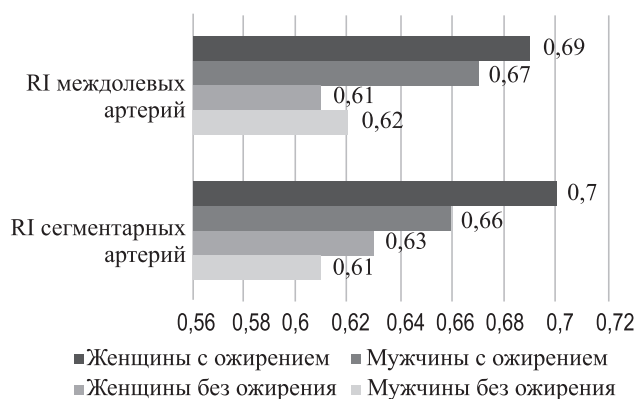


Рисунок 1. Показатели индекса резистивности (RI) на уровнях междолевых, сегментарных артерий среди обследованных пациентов с ИБС в зависимости от эпизода COVID-19 в анамнезе. Figure 1. Indicators of the resistivity index (RI) at the levels of interlobar and segmental arteries among the examined patients with coronary artery disease, depending on the history of COVID-19 episode.

пы был  $57,1 \pm 8,0$  лет. Во 2-й группе средний возраст мужчин составил  $61,8 \pm 9,2$  года, женщин –  $66,9 \pm 5,6$  года, т.е. пациенты в группах были сопоставимы по возрасту ( $p = 0,820$ ).

Изучение параметров внутривисцеральной гемодинамики осуществлялись с помощью метода цветовой доплерографии. Полученные сведения отображены на рис. 1 и 2.

Из полученных данных видно, что RI междолевых, сегментарных артерий у больных с ИБС и ожирением, перенесших коронавирусную инфекцию, превышает значения RI лиц с ИБС в постковидном периоде без ожирения ( $p = 0,001$ ): RI на уровне сегментарных артерий у пациентов 1-й группы среди мужчин составил  $0,61 \pm 0,02$  и среди женщин –  $0,63 \pm 0,04$ ; у больных мужского пола во 2-й группе – равнялся  $0,66 \pm 0,04$  и у женского –  $0,70 \pm 0,02$ . RI междолевых артерий среди больных без ожирения у пациентов-мужчин равнялся  $0,62 \pm 0,02$  и  $0,61 \pm 0,02$  у женщин, среди пациентов 2-й группы среди мужчин составил  $0,67 \pm 0,02$ , среди женщин был равен  $0,69 \pm 0,04$ .

Полученные данные демонстрируют, что при изучении внутривисцеральной гемодинамики PI сегментарных, междолевых артерий у пациентов с ИБС, ожирением, перенесших коронавирусную инфекцию, превышал показатели PI сегментарных, междолевых артерий в группе обследованных лиц без ожирения ( $p = 0,001$ ): PI междолевых артерий среди пациентов мужского пола 1-й группы –  $0,95 \pm 0,05$ , у лиц женского пола был равен  $0,94 \pm 0,08$ ; во 2-й группе больных, страдающих ожирением, у лиц женского пола – составил  $1,28 \pm 0,12$  и  $1,20 \pm 0,12$  у мужского пола. PI сегментарных артерий у мужчин без ожирения был равен  $0,94 \pm 0,05$ , у женщин – составил  $0,96 \pm 0,03$ ;

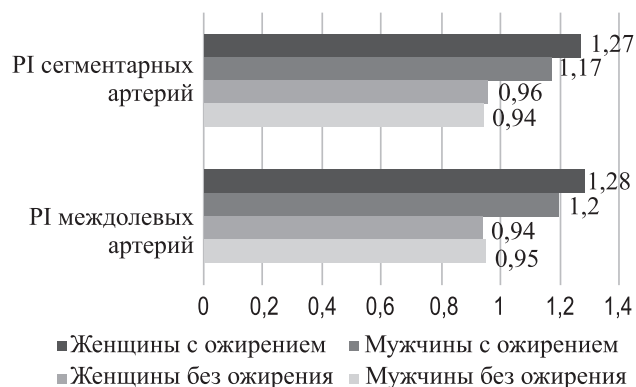


Рисунок 2. Показатели индекса пульсации (PI) междолевых, сегментарных артерий почек у больных с ИБС, ожирением в постковидном периоде. Figure 2. Indicators of the pulsation index (PI) of interlobar, segmental kidneys arteries in patients with coronary artery disease, obesity in the post-COVID-19 period.

Таблица 1 / Table 1

**Параметры липидного обмена  
у обследованных больных**  
**Parameters of lipid metabolism in the examined  
patients**

| Параметр                    | 1-я группа<br>(n=24) | 2-я группа<br>(n=25) |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| Триглицериды*, ммоль/л      | 1,4±0,35             | 2,2±0,33             |
| Общий холестерин**, ммоль/л | 5,2±1,15             | 6,1±1,13             |
| ЛПНП***, ммоль/л            | 2,72±0,94            | 3,58±1,01            |
| ЛПВП, ммоль/л               | 1,38±0,09            | 1,16±0,04            |

Примечание: \*p=0,002; \*\*p=0,007; \*\*\*p=0,023.

среди пациентов 2-й группы равнялся 1,17±0,11 у пациентов-мужчин и 1,27±0,13 – у женщин.

Также оценивалась взаимосвязь уровня мочевой кислоты, IR и IP сегментарных артерий. Выявлена прямая корреляционная связь между МК в сыворотке крови и IR ( $R_s=0,734$ ,  $p<0,01$ ), а также IP ( $R_s=0,658$ ,  $p<0,01$ ), что позволяет думать о ее взаимосвязи с сопротивлением внутрипочечных сосудов.

Среди пациентов с ожирением наблюдалось увеличение ОХС, ЛПНП, ТГ, снижение ЛПВП. Были изучены нарушения липидного спектра у пациентов с ИБС, ожирением в постковидном периоде (табл. 1).

Из представленных в табл. 1 показателей следует, что у пациентов с разными степенями ожирения и ИБС в постковидном периоде показатели ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП отличаются от нормальных показателей липидного спектра. Гиперхолестеринемия отмечалась в основном за счет увеличения уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, причем эти показатели не только превышали норму, но и также достоверно отличались у группы больных без ожирения.

Нарушения углеводного обмена характеризовались следующими уровнями гликемии: в группе пациентов без ожирения – 6,3±3,13 ммоль/л; среди лиц 2-й группы – 7,2±1,8 ммоль/л. Декомпенсированного сахарного диабета среди наших пациентов не было. У пациентов с ожирением сахарный диабет достоверно чаще встречался у женщин.

У всех обследованных пациентов определяли уровни артериального давления. Артериальная гипертензия была выявлена у 19 (79,17%) пациентов 1-й группы и у 22 (88,00%) лиц с ожирением.

При анализе частоты артериальной гипертензии среди лиц мужского и женского пола в обеих группах достоверных различий не выявлено ( $p=0,101$ ).

Среди больных с ИБС с ожирением уровень МК у женщин составил 342,5±21,4 мкмоль/л, у мужчин равнялся 371,3±4,2 мкмоль/л и имел лишь тенденцию к повышению по сравнению с пациентами, страдающими ИБС в постковидном периоде без ожирения (у мужчин показатель мочевой кислоты – 327,3±13,0 мкмоль/л и 309,6±11,9 мкмоль/л – у женщин).

Другие изучаемые биохимические параметры среди обследованных пациентов (уровень общего билирубина, фибриногена, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина) не имели достоверных различий среди пациентов в группах с ожирением и без него.

В табл. 2 представлены уровни С-реактивного белка и альбуминурии среди обследованных больных.

Достоверных различий значений СРБ среди обследованных больных в группах не обнаружено ( $p=0,395$ ). Выявлена положительная корреляция уровня глюкозы сыворотки и концентрации СРБ среди пациентов с ИБС и ожирением в постковидном периоде ( $R_s=0,389$ ,  $p<0,01$ ).

Уровень альбуминурии был взаимосвязан со степенью ожирения: при I степени ожирения – 20,0±1,3 мкг/л, при II степени – 25,6±2,0 мкг/л и при ожирении III степени – 31,1±0,4 мкг/л. В группах больных с ожирением и ИБС в постковидном периоде и без ожирения достоверных различий уровней альбуминурии не было выявлено ( $p=0,428$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании диагностика ЭД у больных с ИБС и ожирением в постковидном периоде включала оценку результатов ультразвукового исследования почек с дуплексным сканированием почечных артерий, изучение уровней альбуминурии, С-реактивного белка. В результате исследования внутрипочечной гемодинамики RI в сегментарных и междолевых артериях было выявлено, что величины как RI, так и PI находились в диапазоне нормальных значений. Вместе с тем, они оказались достоверно выше в группе

Таблица 2 / Table 2

**Уровень С-реактивного белка, альбуминурии среди обследованных больных**  
**C-reactive protein level and albuminuria among the examined patients**

| Показатель               | Женщины без ожирения (n=12) | Мужчины без ожирения (n=12) | Женщины с ожирением (n=13) | Мужчины с ожирением (n=12) | p     |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| С-реактивный белок, мг/л | 5,21±1,69                   | 5,13±0,84                   | 8,58±1,01                  | 8,66±0,78                  | <0,05 |
| Альбумин мочи, мкг/л     | 13,28±3,31                  | 18,30±5,69                  | 22,09±4,27                 | 26,67±6,49                 | <0,05 |

лиц с ожирением ( $p=0,001$ ). Не менее важными нам представляются выявленные корреляционные взаимосвязи между МК и показателями упругоэластичных свойств внутривисцеральных сосудов. Некоторые изменения внутривисцеральной гемодинамики (в пределах нормального диапазона) у пациентов с ожирением надо рассматривать как возможный результат воздействия метаболических и гемодинамических факторов. Имеются публикации, в которых также подтверждаются корреляционные взаимосвязи между СРБ (в нормальном диапазоне), а также приведены данные о некоторых изменениях оксидативного статуса. [31].

У больных с ИБС с сопутствующим ожирением чаще встречается дислипидемия, ее (около 71,1 %) среди лиц без ожирения – 43,9 % [32]. Основные изменения липидного обмена, связанные с инсулинорезистентностью, включают увеличение липопротеинов низкой плотности, триглицеридов [33].

После разделения пациентов на группы возраст всех женщин с ожирением был больше 40 лет, что, вероятно, возможно объяснить предрасположенностью к ожирению в перименопаузальный период. Дефицит эстрогенов при этом способствует эндотелиальной дисфункции путем уменьшения синтеза оксида азота, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатической нервной системы. В данный период гиперандрогения представляет собой независимый фактор риска артериальной гипертензии, СД 2-го типа [34], что согласуется с наблюдавшейся большей частотой СД 2-го типа у лиц женского пола. Вероятно, среди мужчин меньшая частота этой патологии обусловлена тем, что нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа у них еще не окончательно успели развиваться.

С-реактивный белок также может использоваться для дополнительной оценки риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых событий [35]. Имеются данные, что метаболические нарушения в сочетании с повышением уровня СРБ способствуют значительному возрастанию риска возникновения основных сердечно-сосудистых событий (фатального и нефатального инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, смертельных исходов, обусловленных сердечно-сосудистыми причинами) [36]. Выявленная тенденция к увеличению СРБ у пациентов с ИБС и ожирением в постковидном периоде и взаимосвязь повышенных значений СРБ с гипергликемией не противоречат данным предыдущих работ.

В литературе активно продолжают обсуждать

значение альбуминурии/протеинурии в качестве маркера эндотелиальной дисфункции. В большинстве патологических состояний альбуминурия ассоциирована с поражением капиллярной стенки клубочка. Сегодня известно, что альбуминурия также служит одним из факторов риска сердечно-сосудистых и других причин смерти у больных с СД 2-го типа и артериальной гипертензией [37, 38]. Таким образом, при метаболических нарушениях и ожирении дисфункция эндотелия тесно связана с повышением экскреции суточной альбуминурии. В нашей работе значения альбуминурии увеличивались у больных 2-й группы в сравнении с лицами без ожирения, что согласуется с результатами других исследований [39].

Полученные нами данные показали тенденцию к увеличению мочевой кислоты у больных мужского и женского пола во 2-й группе. Установлено, что уровень мочевой кислоты увеличивается у больных со II и III степенями ожирения. Причины развития нарушений пуринового обмена у лиц с метаболическими расстройствами и, прежде всего, с ожирением до сих пор остаются не до конца изученными. В некоторых литературных источниках есть сведения о связи мочевой кислоты с воспалительными маркерами, выявляемыми при метаболических нарушениях. Было описано влияние гиперурикемии на секрецию провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  макрофагами, посредством активации каспазы-1. Показано развитие дисфункции эндотелия вследствие стимуляции гиперурикемией экспрессии СРБ в эндотелиальных клетках [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ИБС в постковидном периоде была выявлена дисфункция эндотелия, наиболее выраженная при сопутствующих метаболических нарушениях (ожирении, дислипидемии, гиперурикемии, гипергликемии). Важным ранним информативным маркером эндотелиальной дисфункции было нарушение внутривисцеральной гемодинамики на уровне интрависцеральных артерий (сегментарных и междолевых), которое характеризовалось нарастанием индекса резистентности, пульсационного индекса и тесной связью с метаболическими расстройствами и ожирением. Полученные данные указывают на необходимость более широкого использования ультразвукового исследования почек с дуплексным сканированием почечных артерий для превентивного проведения профилактических мероприятий у этих пациентов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ  
REFERENCES

- Alturki SO, Alturki SO, Connors J et al. The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Front Immunol* 2020;11:1–13. doi: 10.3389/fimmu.2020.01880
- Wang D, Hu Ch, Fangfang Zhu F et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Gupta R, Agrawal R, Bukhari Z et al. Higher comorbidities and early death in hospitalized African-American patients with Covid-19. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1):78. doi: 10.1186/s12879-021-05782-9
- Ishihara K, Izawa KP, Noto S, Shimizu I. Physical and Mental Functions of Cardiovascular Diseased Patients Decrease During the State of Emergency Initiated by the COVID-19 Pandemic in Japan. *Rev Recent Clin Trials* 2021;16(3):316–321. doi: 10.2174/1574887116666210316110127
- Scalasky RJ, Yi-Ju Chen YU, Desai K et al. Baseline cardiometabolic profiles and SARS-CoV-2 infection in the UK Biobank. *PLoS One* 2021;16(4):1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0248602
- Гриневиц ВБ, Губонина ИВ, Дошечин ВЛ и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2020;19(4):2630. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630
- Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2020;19(4):2630. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2020-2630
- Бубнова МГ, Персиянова-Дуброва АЛ, Лямина НП, Аронов ДМ. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы. *Кардиосомастика* 2020;11(4):6–14
- Bubnova MG, Persyanova-Dubrova AL, Lyamina NP, Aronov DM. Rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches. *Cardiosomatics* 2020;11(4):6–14. (In Russ.) doi: 10.26442/22217185.2020.4.200570
- Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2021;(1):1–5. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005
- Козлов ИА, Тюрин ИН. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2020;17(4):14–22. doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22
- Kozlov IA, Tyurin IN. Cardiovascular complications of COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2020;17(4):14–22. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22
- Васина ЛВ, Петрищев НН, Власов ТД. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;16(1):4–15
- Vasina LV, Petrishev NN, Vlasov TD. Markers of endothelial dysfunction. *Regional blood circulation and microcirculation* 2017;16(1):4–15. (In Russ.)
- Шабров АВ, Апресян АГ, Добкес АЛ и др. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):733–742
- Shabrov AV, Apresyan AG, Dobkes AL et al. Current Methods of Endothelial Dysfunction Assessment and their Possible Use in the Practical Medicine. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):733–742. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742
- Varga Z, Flammer AJ, Peter Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; (395):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая ангиология. Реальное время, М., 2003;135–143
- Lelyuk VG, Lelyuk SE. Ultrasound angiology. Real time, M., 2003;135–143. (In Russ.)
- Гажонова ВЕ, Зыкова АС, Чистяков АА и др. Прогностическое значение индекса резистентности сосудов почек в оценке прогрессирования хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2015;(6):29–33
- Gazhonova VE, Zykova AS, Chistyakov AA et al. Prognostic value of renal resistance index in estimating the progression of chronic kidney disease. *Terapevticheskiy arkhiv* 2015;(6):29–33. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587629-33
- Дружилов МА, Кузнецова ТЮ. Толщина эпикардиальной жировой ткани как возможный предиктор развития каротидного атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(3):4297
- Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Epicardial adipose tissue thickness as a possible predictor of carotid atherosclerosis in patients with abdominal obesity. *Russian Journal of Cardiology* 2021;26(3):4297. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4297
- Попова МА, Долгополова ДА, Терентьева НН. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, протекающей в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2016;(6):32–39
- Popova MA, Dolgoplova DA, Terenteva NN. Features of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease occurring in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. *Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2016;(6):32–39. (In Russ.)
- Jakubowski M, Turek-Jakubowska A, Szahidewicz-Krupska E et al. Profiling the endothelial function using both peripheral artery tonometry (EndoPAT) and Laser Doppler Flowmetry (LD) – Complementary studies or waste of time? *Microvasc Res* 2020;(130):1–5. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104008
- Alexander Y, Osto E., Schmidt-Trucksäss A et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res* 2021;117(1):29–42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085
- Власов ТД, Петрищев НН, Лазовская ОА. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2020;17(2):76–84
- Vlasov TD, Petrishev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term properly? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2020;17(2):76–84. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84
- Иванов АН, Гречихин АА, Норкин ИА, Пучиньян ДМ. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2014;13(4):4–11
- Ivanov AN, Grechikhin AA, Norkin IA, Puchinyan DM. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regional blood circulation and microcirculation* 2014;13(4):4–11. (In Russ.)
- Пузик СГ. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза. *Семейная медицина* 2018;76(2):69–73
- Puzik SG. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Family medicine* 2018;76(2):69–73. (In Russ.)
- Шабров АВ, Галенко АС, Успенский ЮП, Лосева КА. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Бюллетень сибирской медицины* 2021;20(2):202–209. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-202-209>
- Shabrov AV, Galenko AS, Uspensky YuP, Loseva KA. Methods for diagnosing endothelial dysfunction. *Bulletin of Siberian Medicine* 2021;20(2):202–209. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-202-209>
- Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *American Heart Journal* 2008;155:303–309. doi: 10.1016/j.ahj.2007.09.006
- Аникеева ТП, Волчанский ЕИ. Значение эндотелиальной дисфункции в ранней диагностике диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2013;8(2):22–26
- Anikeeva TP, Vilchansky EI. Significance of endothelial dysfunction in early diagnostics of diabetic nephropathy in children

and adolescents with type 1 diabetes. *Medical news of the north Caucasus* 2013;8(2):22–26. (In Russ.)

25. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004;17:986–983. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.010

26. Шишкин АН, Лындина МЛ. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия. *Нефрология* 2009;13(3):24–32

Shishkin AN, Lyndina ML. Endothelial dysfunction, metabolic syndrome and microalbuminuria. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2009;13(3):24–32. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2009-13-3-24-32

27. Шишкин АН, Лындина МЛ. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. *Артериальная гипертензия* 2008;14(4):315–319

Shishkin AN, Lyndina ML. Endothelial dysfunction and hypertension. *Arterial Hypertension* 2008;14(4):315–319. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2008-14-4-315-319

28. Лындина МЛ, Шишкин АН. Сосудистые нарушения при ожирении: факторы риска и клинические особенности. *Juvenis scientia* 2018;(2):9–13

Lyndina ML, Shishkin AN. Vascular disorders in obesity risk factors and clinical features. *Juvenis scientia* 2018;(2):9–13. (In Russ.)

29. Du LJ, Zhou JG, Ren XJ. Oxidative mechanism of uric acid induced CRP expression in human umbilical vein endothelial cells. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013;44(5):717–726

30. Смирнова НН, Куприенко НБ, Жестянникова ЕИ. Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей. *Medicine: theory and practice* 2019;(4):35–41

Smirnova NN, Kuprienko NB, Gestjannikova EI. Endothelial dysfunction in obese children. *Medicine: theory and practice* 2019;(4):35–41. (In Russ.)

31. Buscemi S, Verga S, John A Batsis JA et al. Intra-renal hemodynamics and carotid intima-media thickness in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86(3):177–185. doi: 10.1016/j.diabres.2009.09.015

32. Котова ЮА, Зуйкова АА. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением. *Вестник новых медицинских технологий* 2021;(2):25–28

Kotova YuA, Zuykova AA. Study of markers of endothelial damage, oxidative and cellular stress in patients with IHD and concomitant obesity. *Journal of New Medical Technologies* 2021;(2):25–28. (In Russ.) doi: 10.24412/1609-2163-2021-2-25-28

33. MacLean PS. Impact of insulin resistance on lipoprotein subpopulation distribution in lean and morbidly obese nondiabetic women. *Metabolism* 2000;(49):285–292. doi: 10.1016/s0026-0495(00)80002-5

34. Григорян ОА, Андреева ЕН, Дедов ИИ. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. М., 2011, 1–75

Grigoryan OA, Andreeva EN, Dedov II. Menopausal syndrome in women with impaired carbohydrate metabolism. М., 2011, 1–75. (In Russ.)

35. Katrinchak C, Fritz K. Clinical implications of C-reactive protein as a predictor of vascular risk. *J Am Acad Nurse Pract* 2007;19(7):335–340. doi: 10.1111/j.1745-7599.2007.00234.x

36. Chatterjee B, Shah T, Trivedi A et al. Novel cardiovascular risk factors in metabolic syndrome with and without coronary artery disease. *Journal of Research in Medical and Dental Science* 2014;2(1):29–36. doi:10.5455/jrmds.2014216

37. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426. doi: 10.1001/jama.286.4.421

38. Clausen P, Jensen JS, Jensen G et al. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001;103(14):1869–1874. doi: 10.1161/01.cir.103.14.1869

39. Жернакова ЮВ, Чазова ИЕ. Влияние числа одновременно встречающихся компонентов метаболического синдрома на тяжесть артериальной гипертензии, распространенность и выраженность поражения органов-мишеней у больных. *Системные гипертензии* 2011;(3): 47–51

Zhernakova YV, Chazova IE. The Influence of the Number of Simultaneously Existing Components of the Metabolic Syndrome on the Severity of Arterial Hypertension, Prevalence and Intensity of Target Organs Damage in the Patients. *Systemic Hypertension* 2011;(3): 47–51. (In Russ.)

40. Dijk JM, Graaf Y, Bots ML et al. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J* 2006;24:1971–1978. doi: 10.1093/eurheartj/ehl136

#### Сведения об авторах:

Проф. Шишкин Александр Николаевич, д-р мед. наук 199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, заведующий кафедрой факультетской терапии. Тел.: +7(812)3260326, E-mail: alexshishkin@bk.ru. ORCID 0000-0001-5111-2131

Князева Алена Игоревна

199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии, аспирант. Тел.: +7 981 8548004, E-mail: st030951@student.spbu.ru. ORCID 0000-0003-4191-8208

#### About the authors:

Prof. Alexander N. Shishkin MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 lines of Vasilievsky Island, 8a. St. Petersburg State University, Medical Faculty, Head of the Department of Internal Diseases. Phone: +7(812) 3260326 E-mail: alexshishkin@bk.ru. ORCID 0000-0001-5111-2131

Postgraduate student Alena I. Kniazeva MD

Affiliations: 199106, Russia, St-Petersburg, 21 lines of Vasilievsky Island, 8a. St. Petersburg State University, Medical Faculty, Department of Internal Diseases. Phone: +7 981 8548004. E-mail: st030951@student.spbu.ru. ORCID 0000-0003-4191-8208

**Вклад авторов:** Шишкин А.Н. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии, написание исходного текста, итоговые выводы; Князева А.И. – сбор и обработка данных, написание исходного текста; доработка текста, итоговые выводы.

**Contribution of the authors:** Shishkin A.N. – scientific management; research concept; methodology development; writing the draft; final conclusions. Kniazeva A.I. – data collection and processing; follow-on revision of the text; final conclusions.

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

Статья поступила в редакцию 30.08.2023;  
одобрена после рецензирования 10.10.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 30.08.2023;  
approved after reviewing 10.10.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

## ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

© М.Х. Хасун, А.Ш. Румянцев, О.Н. Береснева, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, В.Г. Сиповский, 2023  
УДК [616.61—089.87 : 615.874.25]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91  
EDN: OZGFKG

# МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС ПРИ НЕФРЭКТОМИИ $\frac{3}{4}$ ПОЧЕК В СРАВНЕНИИ С ВЫСОКОСОЛЕВОЙ ДИЕТОЙ

Мохаммад Халедович Хасун<sup>1✉</sup>, Александр Шаликович Румянцев<sup>2</sup>,  
Ольга Николаевна Береснева<sup>3</sup>, Галина Тажимовна Иванова<sup>4</sup>,  
Марина Магрезовна Парастаева<sup>5</sup>, Василий Георгиевич Сиповский<sup>6</sup>

<sup>1,2</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3,5</sup> научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup> лаборатория клинической иммунологии и морфологии, научно-клинический центр патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>nefrolg2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

<sup>2</sup>rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>3</sup>beresnevaolga@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

<sup>4</sup>tazhim@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-51732>

<sup>5</sup>marina\_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>6</sup>sipovski@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1512-8037>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Моделирование хронической болезни почек при помощи нефрэктомии  $\frac{5}{6}$  паренхимы почек активно используется в экспериментальной нефрологии. Однако оставшиеся 17 % паренхимы органа ассоциируются с тяжелым почечным фиброзом у человека. Высокосолевая диета традиционно рассматривается в качестве системной гемодинамической модели развития хронической болезни почек. **ЦЕЛЬ:** сравнить функциональные нарушения, возникающие у крыс при нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  почек и при использовании только высокосолевой диеты. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на 30 самцах крыс линии Wistar. Животные были случайным образом распределены на 3 равные группы: контрольную (ложнооперированные, Л), высокосолевой диеты (ложнооперированные, ЛВД), нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  паренхимы почки (НЭ). Крысы ежедневно получали сбалансированный лабораторный корм, различающийся лишь по содержанию хлорида натрия (NaCl). В группах Л и НЭ крысы получали корм, содержащий 0,34 % NaCl, а в группе ВД – 4 % NaCl. Длительность наблюдения составила 16 нед. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли на хвосте манжеточным методом. Определяли содержание в сыворотке крови и моче концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора, а также степень протеинурии и альбуминурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За время наблюдения САД в группе Л не изменилось. В группе ЛВД САД повысилось с 120 [120; 125] мм рт. ст. до 130,0 [125,0; 140,0] мм рт. ст.,  $p=0,011$ . В группе НЭ САД также повысилось с 120 [120; 125] мм рт. ст. до 135,0 [132,5; 137,5] мм рт. ст.,  $p=0,011$ . В группе ЛВД отмечалось повышение по сравнению с контролем сывороточной концентрации креатинина до 52,5 [50,0; 56,0] мкмоль/л,  $p=0,0001$ ; мочевины – до 6,0 [5,6; 6,6] ммоль/л,  $p=0,0001$ ; калия – до 5,6 [5,3; 5,8] ммоль/л,  $p=0,0001$ ; хлора – до 87,5 [86,6; 87,9] ммоль/л,  $p=0,0001$ . При этом клиренс креатинина снизился с 187,5 [160,0; 205,0] мл/мин в группе Л до 92,0 [81,2; 99,0] мл/мин,  $p=0,0003$  в группе ЛВД и до 83,9 [65,7; 85,9] мл/мин.  $p=0,0001$  в группе НЭ. Величина альбуминурии перед завершением эксперимента была статистически значимо выше по сравнению с контролем как в группе ЛВД – 12,12 [6,36; 18,41] мг/г креатинина,  $p=0,0001$ , так и в группе НЭ – 72,5 [61,6; 92,9] мг/г креатинина,  $p=0,0001$ . При проведении непараметрического корреляционного анализа (объединены все три группы наблюдения) отмечена статистически значимая взаимосвязь между уровнем САД через 1 мес от начала эксперимента и величиной альбуминурии при его завершении ( $R_s=0,583$ ,  $p=0,001$ ). Статистически значимая взаимосвязь между величиной САД и клиренсом креатинина выявлена перед завершением эксперимента ( $R_s=-0,700$ ,  $p=0,005$ ). Также перед завершением эксперимента выявлена статистически значимая взаимосвязь между альбуминурией и клиренсом креатинина ( $R_s=-0,671$ ,  $p=0,006$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Модель НЭ  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек ожидаемо сопровождается развитием менее тяжелых функциональных изменений по сравнению с НЭ  $\frac{5}{6}$  паренхимы почек. В связи с этим предполагаем, что ее использование может быть полезным при изучении эффективности нефропротективных мероприятий на начальных этапах развития ХБП. Негативные эффекты высокосолевой диеты по ряду показателей сопоставимы с нефрэктомией  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек. Традиционно увеличение потребления поваренной соли связывают с повышением АД, следствием чего могло быть и увеличение альбуминурии. Однако никаких взаимосвязей между альбуминурией и величиной САД нам выявить не удалось. Предполагаем, что мо-

дель высокосолевой диеты можно рассматривать как вариант локальной, а не системной гемодинамической модели развития хронической болезни почек. В дальнейшем мы представим результаты нефробиопсии в описанных выше экспериментальных группах.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, экспериментальные модели, нефрэктомия  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек, высокосолевая диета

**Для цитирования:** Хасун М.Х., Румянцев А.Ш., Береснева О.Н., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Сиповский В.Г. Модель функциональных нарушений у крыс при нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  почек в сравнении с высокосолевой диетой. *Нефрология* 2023;27(4):86-91. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91. EDN: OZGFKG

## THE MODEL OF FUNCTIONAL DISORDERS IN RATS WITH KIDNEY NEPHRECTOMY $\frac{3}{4}$ IN COMPARISON WITH A HIGH-SALT DIET

Mohamad H. Khasun<sup>1</sup>, Aleksandr Sh. Rumyantsev<sup>2</sup>, Olga N. Beresneva<sup>3</sup>,  
Galina T. Ivanova<sup>4</sup>, Marina M. Parastaeva<sup>5</sup>, Vasily G. Sipovskii<sup>6</sup>

<sup>1,2</sup> Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Department of faculty therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3,5</sup> Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Scientific and clinical center of pathomorphology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup>nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

<sup>2</sup>rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>3,5</sup>beresnevaolga@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

<sup>4</sup>tazhim@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-51732>

<sup>5</sup>marina\_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>6</sup>sipovskii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1512-8037>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Modeling of chronic kidney disease using nephrectomy of 5/6 kidney parenchyma is actively used in experimental nephrology. However, the remaining 17 % of the organ parenchyma is associated with severe renal fibrosis in humans. A high-salt diet has traditionally been considered as a systemic hemodynamic model for the development of chronic kidney disease. **THE AIM:** to compare the functional disorders that occur in rats with nephrectomy of  $\frac{3}{4}$  of the kidneys and when using only a high-salt diet. **MATERIAL AND METHODS.** The study was performed on 30 male Wistar rats. The animals were randomly divided into 3 equal groups: control (falsely operated, L), high-salt diet (falsely operated, LVD), nephrectomy  $\frac{3}{4}$  renal parenchyma (NE). The rats received a balanced laboratory feed daily, differing only in the content of sodium chloride (NaCl). In the L and NE groups, rats received a feed containing 0.34 % NaCl, and in the VD group – 4 % NaCl. The duration of follow-up was 16 weeks. Systolic blood pressure (SBP) was measured on the tail by the cuff method. The serum and urine concentrations of creatinine, urea, potassium, sodium, chlorine, as well as the degree of proteinuria and albuminuria were determined. **RESULTS.** During the observation, the SBP in group L did not change. In the LVD group, SBP increased from 120 [120; 125] mmHg to 130.0 [125.0; 140.0] mmHg,  $p=0.011$ . In the NE group, SBP also increased from 120 [120; 125] mmHg to 135.0 [132.5; 137.5] mmHg,  $p=0.011$ . In the LVD group, there was an increase in serum creatinine concentration compared to the control to 52.5 [50.0; 56.0] mmol/l,  $p=0.0001$ ; urea to 6.0 [5.6; 6.6] mmol/l,  $p=0.0001$ ; potassium to 5.6 [5.3; 5.8] mmol/l,  $p=0.0001$ ; chlorine up to 87.5 [86.6; 87.9] mmol/l,  $p=0.0001$ . At the same time, creatinine clearance decreased from 187.5 [160.0; 205.0] ml/min in the L group to 92.0 [81.2; 99.0] ml/min,  $p=0.0003$  in the LVD group and to 83.9 [65.7; 85.9] ml/min  $p=0.0001$  in the NE group. The value of albuminuria before the end of the experiment was statistically significantly higher compared to the control in both the LVD group of 12.12 [6.36; 18.41] mg/g creatinine,  $p=0.0001$ , and in the NE group of 72.5 [61.6; 92.9] mg/g creatinine,  $p=0.0001$ . When conducting a nonparametric correlation analysis (all three observation groups were combined), a statistically significant relationship was noted between the level of SBP after 1 month from the start of the experiment and the amount of albuminuria at its completion ( $R_s=0.583$   $p=0.001$ ). A statistically significant relationship between the value of SBP and creatinine clearance was revealed before the end of the experiment ( $R_s=-0.700$   $p=0.005$ ). Also, before the end of the experiment, a statistically significant relationship between albuminuria and creatinine clearance was revealed ( $R_s=-0.671$   $p=0.006$ ). **CONCLUSION.** The NE model of the renal parenchyma is expected to be accompanied by the development of less severe functional changes compared to NE 5/6 of the renal parenchyma. In this regard, we assume that its use may be useful in studying the effectiveness of nephroprotective measures at the initial stages of CKD development. The negative effects of a high-salt diet are comparable in a number of indicators to nephrectomy of the renal parenchyma. Traditionally, an increase in salt intake is associated with an increase in blood pressure, which could result in an increase in albuminuria. However, we could not identify any relationships between albuminuria and the value of SAD. We assume that the model of a high-salt diet can be considered as a variant of a local, rather than a systemic hemodynamic model of the development of chronic kidney disease. In the future, we will present the results of nephrobiopsy in the experimental groups described above.

**Keywords:** chronic kidney disease, experimental models, nephrectomy of the renal parenchyma, high-salt diet

**For citation:** Khasun M.H., Rumyantsev A.Sh., Beresneva O.N., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Sipovskii V.G. The model of functional disorders in rats with kidney nephrectomy  $\frac{3}{4}$  in comparison with a high-salt diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):86-91. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91. EDN: OZGFKG

## ВВЕДЕНИЕ

Список факторов, влияющих на прогрессирование хронической болезни почек и формирования ее осложнений, неуклонно расширяется. Важным этапом их изучения представляется использование экспериментальных моделей. Модель с удалением 5/6 почечной паренхимы, как полагают, отражает клиническую ситуацию тяжелой почечной недостаточности [1]. При таком подходе, как это было показано на крысах линии Sprague Dawley, гипертрофия клубочков развивается обычно в пределах 4 нед. К 8 нед в клубочках наблюдается расширение мезангиального матрикса, фокальный и сегментарный гломерулярный склероз в этот период поражает около 20% клубочков, что сопровождается постепенным формированием интерстициального фиброза и атрофией канальцевого эпителия. К 12-й неделе обнаруживают распространенный гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [2]. Изучение влияния качества воды, диет с различным содержанием белка и нефропротективных мероприятий после удаления 5/6 почечной паренхимы у крыс неоднократно описано нами ранее [3–7]. Однако оставшиеся 17% паренхимы органа ассоциируются с тяжелым почечным фиброзом у человека, когда нефропротективные мероприятия вряд ли могут давать максимальный эффект. Вместе с тем, высокосолева диета может рассматриваться в качестве гемодинамической модели развития хронической болезни почек, и изучение таргетных препаратов в ее условиях может быть более перспективным.

Целью данного исследования было сравнить влияние высокосолевой диеты с нефрэктомией  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек на функциональные показатели почек.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 самцах крыс линии Wistar массой 190–230 г (питомник «Колтуши»). Животных содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в клетках площадью 0,2 м<sup>2</sup> по 5 крыс в каждой со свободным доступом к воде. Животные были случайным образом распределены на 3 равные группы: контрольную (ложнооперированные, Л), высокосолевой диеты (ложнооперированные, ЛВД), нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек (НЭ). Крысы ежедневно получали сбалансированный лабораторный корм (28–30 г), различающийся лишь по содержанию хлорида натрия (NaCl). В группах Л и НЭ крысы получали корм, содержащий 0,34% NaCl, а в группе ЛВД – 4% NaCl. Доступ к воде был свободным. Температура в помещении составляла 20–22 °С. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12

ч темнота. Длительность наблюдения составила 16 нед.

Систолическое артериальное давление (САД) измеряли на хвосте манжеточным методом. Определяли содержание в сыворотке крови и моче концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора, а также степень протеинурии и альбуминурии.

За сутки до завершения эксперимента крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры для сбора мочи. Взятие образцов крови происходило при выведении животных из эксперимента. Кровь и мочу центрифугировали при 1000 G в течение 30 мин. Аликвоты хранили при температуре –80 °С до момента выполнения исследований (не более 1 мес). Концентрацию креатинина, мочевины, электролитов в сыворотке крови и моче, а также уровни альбуминурии и протеинурии определяли с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония).

Методы описательной статистики включали оценку медианы и квартилей [25%–75%] изучаемых показателей. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Для оценки показателей в динамике использовали парный тест Уилкоксона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1–3 представлены величина САД, частоты сердечных сокращений, диуреза, концентрация показателей в сыворотке крови и моче в изучаемых группах.

За время наблюдения САД в группе Л не изменилось: соответственно 120 [120; 125] мм рт. ст. – 120 [120; 125] мм рт. ст.,  $p = 0,527$ . В группе ЛВД САД повысилось с 120 [120; 125] мм рт. ст. до 130,0 [125,0; 140,0] мм рт. ст.,  $p = 0,011$ . В группе НЭ САД также повысилось с 120 [120; 125] мм рт. ст. до 135,0 [132,5; 137,5] мм рт. ст.,  $p = 0,011$ .

В группе ЛВД отмечалось по сравнению с контролем повышение сывороточной концентрации креатинина до 52,5 [50,0; 56,0] мкмоль/л,  $p = 0,0001$ ; мочевины до 6,0 [5,6; 6,6] ммоль/л,  $p = 0,0001$ ; калия до 5,6 [5,3; 5,8] ммоль/л,  $p = 0,0001$ ; натрия до 148,7 [147,1; 149,7], хлора до 87,5 [86,6; 87,9] ммоль/л,  $p = 0,0001$ . При этом клиренс креатинина снизился с 187,5 [160,0; 205,0] мл/мин в группе Л до 92,0 [81,2; 99,0] мл/мин,  $p = 0,0003$  в груп-

Таблица 1 / Table 1

**Величина систолического артериального давления, частота сердечных сокращений и диурез у крыс в ходе эксперимента**

**The value of systolic blood pressure, heart rate and diuresis in rats during the experiment**

| Показатель                                    | Контрольная группа<br>n=10<br>1 | Высоко-солевая группа<br>n=10<br>2 | Группа нефрэктомии<br>n=10<br>3 | p                                                                                                      |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| САД исходное, мм рт. ст.                      | 120<br>[120; 125]               | 120<br>[120; 125]                  | 120<br>[120; 125]               | $\frac{1}{2}=0,751$<br>$\frac{1}{3}=0,607$<br>$\frac{2}{3}=0,832$                                      |
| САД через 1 мес, мм рт. ст.                   | 120,0<br>[120,0; 125,0]         | 125,0<br>[120,0; 130,0]            | 130,0<br>[122,5; 137,5]         | $\frac{1}{2}=0,123$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,005</math></b><br>$\frac{2}{3}=0,126$                    |
| САД перед окончанием эксперимента, мм рт. ст. | 125,0<br>[120,0; 125,0]         | 130,0<br>[125,0; 140,0]            | 135,0<br>[132,5; 137,5]         | <b><math>\frac{1}{2}=0,016</math></b><br><b><math>\frac{1}{3}=0,0006</math></b><br>$\frac{2}{3}=0,146$ |
| ЧСС исходное, уд/мин                          | 397<br>[378; 408]               | 399<br>[387; 416]                  | 394<br>[379; 404]               | $\frac{1}{2}=0,593$<br>$\frac{1}{3}=0,737$<br>$\frac{2}{3}=0,382$                                      |
| ЧСС через 1 мес, уд/мин                       | 393<br>[369; 404]               | 396<br>[390; 418]                  | 429<br>[420; 447]               | $\frac{1}{2}=0,088$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,0006</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,031</math></b> |
| ЧСС перед окончанием эксперимента, уд/мин     | 398<br>[388; 410]               | 391<br>[388; 426]                  | 440<br>[410; 472]               | $\frac{1}{2}=0,729$<br>$\frac{1}{3}=0,001$<br>$\frac{2}{3}=0,003$                                      |
| Диурез перед окончанием эксперимента, мл/сут  | 7,9<br>[7,6; 8,5]               | 6,2<br>[5,4; 8,7]                  | 11,4<br>[8,5; 12,8]             | $\frac{1}{2}=0,578$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,019</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,004</math></b>  |

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2 / Table 2

**Концентрация изучаемых показателей в сыворотке крови перед окончанием эксперимента**

**The concentration of indicators in the blood serum before the end of the experiment**

| Показатель          | Контрольная группа<br>n=10 | Высоко-солевая группа<br>n=10 | Группа нефрэктомии<br>n=10 | p                                                                                                                          |
|---------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мочевина, ммоль/л   | 4,7<br>[4,5; 5,4]          | 6,0<br>[5,6; 6,6]             | 10,0<br>[9,1; 10,9]        | <b><math>\frac{1}{2}=0,001</math></b><br><b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>  |
| Креатинин, мкмоль/л | 32,5<br>[29,0; 36,0]       | 52,5<br>[50,0; 56,0]          | 69,0<br>[64,0; 74,0]       | <b><math>\frac{1}{2}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b> |
| Натрий, ммоль/л     | 143,0<br>[142,0; 144]      | 148,7<br>[147,1; 149,7]       | 131,5<br>[125,3; 137,4]    | <b><math>\frac{1}{2}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b> |
| Калий, ммоль/л      | 4,6<br>[4,49; 4,8]         | 5,6<br>[5,3; 5,8]             | 5,6<br>[5,4; 5,9]          | <b><math>\frac{1}{2}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b><br>$\frac{2}{3}=0,893$                    |
| Хлор, ммоль/л       | 47,0<br>[43,0; 56,3]       | 87,5<br>[86,6; 87,9]          | 86,6<br>[83,9; 87,8]       | <b><math>\frac{1}{2}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b><br>$\frac{2}{3}=0,372$                    |

пе ЛВД и до 83,9 [65,7; 85,9] мл/мин,  $p=0,0001$  в группе НЭ.

Величина альбуминурии перед завершением эксперимента была статистически значимо выше по сравнению с контролем как в группе ЛВД 12,12 [6,36; 18,41] мг/г креатинина,  $p=0,0001$ , так и в группе НЭ – 72,5 [61,6; 92,9] мг/г креатинина,  $p=0,0001$ .

При проведении непараметрического корреляционного анализа (объединены все три группы наблюдения) отмечена статистически значимая взаимосвязь между уровнем САД через 1 мес от начала эксперимента и величиной альбуминурии при его завершении ( $R_s=0,583$   $p=0,001$ ). Статистически значимая взаимосвязь между величиной САД и клиренсом креатинина выявлена перед завершением эксперимента ( $R_s=-0,700$ ,  $p=0,005$ ). Также перед завершением эксперимента выявлена статистически значимая взаимосвязь между альбуминурией и клиренсом креатинина ( $R_s=-0,671$ ,  $p=0,006$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные модели ХБП весьма разнообразны [8].

- Возраст-ассоциированные модели
- Модели сосудистого повреждения
- Модели с использованием методов генной инженерии

- Иммуноопосредованные модели
- Неиммуноопосредованные модели

В настоящем исследовании использована неиммуноопосредованная модель с нефрэктомией  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек. Технически она отличается от модели нефрэктомии  $\frac{5}{6}$  паренхимы почек только объемом удаляемой ткани, поэтому может рассматриваться в качестве модели относительно ранних функциональных изменений. Вторая модель, которую мы использовали, – высокосолевая диета с 4% содержанием хлорида натрия в корме. Сроки эксперимента составили 16 нед. Учитывая примерные соотношения средней продолжительности жизни человека и крысы [9] можно экстраполировать такую длительность на 8 лет жизни человека.

Наши результаты свидетельствуют о том, что уже через 1 мес после НЭ развиваются стойкие негативные изменения ряда изучаемых показателей. В частности, было отмечено статисти-

чески значимое повышение уровней креатинина, мочевины, калия и хлора в сыворотке крови. Кроме того, в моче статистически значимо снизились концентрации натрия, калия и хлора, а также в 2,5 раза снизился клиренс креатинина, и в 18 раз увеличилась альбуминурия. Величина САД повысилась уже через 1 мес.

Таблица 3 / Table 3

**Концентрация показателей в моче перед  
окончанием эксперимента**  
**The concentration of indicators in urine before the end  
of the experiment**

| Показатель                                 | Контроль-<br>ная группа<br>n=10 | Высокосоле-<br>вая группа<br>n=10 | Группа<br>нефрэктомии<br>n=10 | p                                                                                                        |
|--------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Креатинин,<br>мкмоль/л                     | 5650<br>[4750; 6200]            | 6675<br>[4600; 10650]             | 5700<br>[5000; 7500]          | $\frac{1}{2}=0,267$<br>$\frac{1}{3}=0,543$<br>$\frac{2}{3}=0,267$                                        |
| Натрий,<br>ммоль/л                         | 54,5<br>[41,9; 63,2]            | 82,0<br>[47,9; 105,2]             | 17,9<br>[12,1; 23,4]          | $\frac{1}{2}=0,072$<br>$\frac{1}{3}=0,065$<br><b><math>\frac{2}{3}=0,0009</math></b>                     |
| Калий,<br>ммоль/л                          | 28,3<br>[28,0; 28,6]            | 28,7<br>[28,1; 29,0]              | 27,6<br>[26,3; 28,6]          | 0,334<br><b><math>\frac{1}{3}=0,038</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,004</math></b>                  |
| Хлор,<br>ммоль/л                           | 177,0<br>[142,4;<br>199,4]      | 203,8<br>[198,0; 212,4]           | 45,2<br>[38,0; 63,2]          | $\frac{1}{2}=0,029$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>  |
| Клиренс<br>креатинина,<br>мл/мин           | 187,5<br>[160,0;<br>205,0]      | 92,0<br>[81,2; 99,0]              | 83,9<br>[65,7; 85,9]          | $\frac{1}{2}=0,0003$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b><br>$\frac{2}{3}=0,117$                    |
| Клиренс<br>натрия,<br>мл/мин               | 0,345<br>[0,280;<br>0,421]      | 0,690<br>[0,586; 0,894]           | 0,153<br>[0,086; 0,187]       | $\frac{1}{2}=0,0009$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,002</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>  |
| Клиренс<br>калия,<br>мл/мин                | 6,20<br>[5,83; 6,34]            | 5,18<br>[4,94; 5,39]              | 4,79<br>[4,38; 5,25]          | $\frac{1}{2}=0,0001$<br>$\frac{1}{3}=0,195$<br><b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>                    |
| Клиренс<br>хлора,<br>мл/мин                | 4,49<br>[3,66; 4,63]            | 2,37<br>[2,28; 2,47]              | 0,55<br>[0,44; 0,86]          | $\frac{1}{2}=0,0001$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b> |
| Альбумин,<br>г/л                           | 3,0<br>[1,0; 4,3]               | 10,0<br>[5,7; 14,8]               | 57,8<br>[36,6; 73,0]          | $\frac{1}{2}=0,0006$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,0003</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,001</math></b>  |
| Общий белок,<br>г/л                        | 1,06<br>[0,98; 1,54]            | 1,40<br>[1,09; 2,17]              | 3,58<br>[2,7; 7,0]            | $\frac{1}{2}=0,270$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,0004</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,0009</math></b>  |
| Экскреция<br>альбумина, мг/г<br>креатинина | 4,43<br>[1,43; 5,92]            | 12,12<br>[6,36; 18,41]            | 72,5<br>[61,6; 92,9]          | $\frac{1}{2}=0,004$<br><b><math>\frac{1}{3}=0,002</math></b><br><b><math>\frac{2}{3}=0,005</math></b>    |

Изменения в группе ЛВД также характеризовались статистически значимым повышением уровней креатинина, мочевины, калия и хлора в сыворотке крови. По сравнению с группой НЭ уровень азотемии был несколько ниже. Ожидаемо выше по сравнению с контролем был уровень натрия и хлора в сыворотке крови, а также в моче. Уровень альбуминурии увеличился в 3 раза, а клиренс креатинина снизился в такой же степени, как и после НЭ, Величина САД повысилась только к концу эксперимента.

Использование только высокосолевого диеты сопровождалось существенными функциональными сдвигами. Особое внимание привлекло увеличение альбуминурии в 3 раза по сравнению с контролем. Этот факт можно объяснить только увеличением проницаемости клубочкового фильтра. Традиционно увеличение потребления поваренной соли связывают с повышением АД, следствием чего могло быть и увеличение альбуминурии. Однако никаких взаимосвязей между альбуминурией и величиной

САД нам выявить не удалось. Предполагаем, что модель высокосолевого диеты можно рассматривать как вариант локальной, а не системной гемодинамической модели развития хронической болезни почек. В дальнейшем мы представим результаты нефробиопсии в описанных выше экспериментальных группах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, модель НЭ  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек ожидаемо сопровождается развитием менее тяжелых функциональных изменений по сравнению с НЭ 5/6 паренхимы почек. В связи с этим предполагаем, что ее использование может быть полезным при изучении эффективности нефропротективных мероприятий на начальных этапах развития ХБП. Негативные эффекты высокосолевого диеты по ряду показателей сопоставимы с нефрэктомией  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Adam RJ, Williams AC, Krieger AJ. Comparison of the surgical resection and infarct 5/6 nephrectomy rat models of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2022 Jun 1;322(6):F639–F654. doi: 10.1152/ajprenal.00398.2021
- Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC, Rossini M, Yang H, Liang X, Nakamura I, Marcantoni C, Fogo AB. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol* 2005 Apr;16(4):966–9676. doi: 10.1681/ASN.2004060492
- Смирнов АВ, Чурина СК, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Береснева ОН, Каюков ИГ. Влияние минерального состава питьевой воды на прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. *Нефрология* 2004;8(1):71–76. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-1-71-76>
- Смирнов АВ, Чурина СК, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Береснева ОН, Каюков ИГ. Effects of mineral content of drinking water on the progression of experimental uremia in rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(1):71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-1-71-76>
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Кучер АГ, Каюков ИГ. Роль кетостерола в нефропротекции и кардиопротекции при экспериментальной уремии. *Нефрология* 2006;10(1):56–61. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-1-56-61>
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Кучер АГ, Каюков ИГ. The role of ketosteril in nephroprotection and cardioprotection in experimental uremia. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2006;10(1):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-1-56-61>
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ, Иванова ГТ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Ренопротективные эффекты соевой белковой диеты. *Нефрология* 2011;15(3):26–34. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-3-26-34>
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ, Иванова ГТ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Soyameal high-protein diet renoprotective effects. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(3):26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-3-26-34>
- Иванова ГТ, Береснева ОН, Парастаева ММ, Каюков ИГ. Влияние обогащения питьевой воды кальцием и магнием на

состояние сердечно-сосудистой системы у спонтанно гипертензивных крыс. *Нефрология* 2017;21(6):60–67. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-60-67>

Ivanova GT, Beresneva ON, Parastaeva MM, Kaiukov IG. Effect of addition of calcium and magnesium in drinking water on state of cardiovascular system in spontaneously hypertensive rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(6):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-60-67>

7. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Зарайский МИ, Орлова СА, Кучер АГ. Миокардиальные эффекты малобелковой диеты при экспериментальной дисфункции почек. *Нефрология* 2022;26(4):110–118. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118>

Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT, Zaraiski MI, Orlova SA, Kucher AG. Myocardial effects of a low-protein diet in experimental kidney dysfunction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118>

8. Yang HC, Zuo Y, Fogo AB. Models of chronic kidney disease. *Drug Discov Today Dis Models* 2010;7(1-2):13–19. doi: 10.1016/j.ddmod.2010.08.002

9. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med* 2013 Jun;4(6):624–630

#### Сведения об авторах:

Доц. Хасун Мохаммад Халедович, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru ORCID 0000-0002-5722-8693

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Старший научный сотрудник Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

Ведущий научный сотрудник Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Старший научный сотрудник Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Заведующий лабораторией Сиповский Василий Георгиевич, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический центр патоморфологии, лаборатория клинической иммунологии и морфологии. Тел.: (812) 338-69-32, E-mail: sipovski@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1512-8037

#### About the authors:

Associate Prof. Khasun H. Mohamad, MD, PhD  
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone (812) 346-39-26; E-mail nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-5722-8693

Prof. Aleksandr Sh. Rumyantsev MD, PhD, DMedSci  
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, Department of faculty therapy. Phone: +7 (812) 326-03-26. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaeutics of Internal Diseases. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Senior researcher Olga N. Beresneva, PhD,  
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812) 346-39-26; E-mail beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

Senior researcher Galina T. Ivanova, PhD  
199034, Russia, Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Senior Researcher Marina M. Parastaeva PhD,  
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812) 346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Vasily G. Sipovskii, MD, PhD,  
197022, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation, Pavlov University Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Head of the Laboratory, Phone (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1512-8037

**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 01.09.2023;  
одобрена после рецензирования 15.10.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 01.09.2023;  
approved after reviewing 15.10.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

## ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

## PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© М.А. Суботьялов, 2023  
УДК 616.61.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-92-99

EDN: OYXFVO

### ПРЕДПОСЫЛКИ, СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ НЕФРОЛОГИИ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Михаил Альбертович Суботьялов<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup> кафедра фундаментальной медицины Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Россия

subotyaltov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8633-1254>

#### РЕФЕРАТ

В статье обсуждаются предпосылки, становление и развитие нефрологии как науки. Целью настоящего обзора является анализ формирования основных представлений о нефрологии, начиная с эпохи Древнего мира и заканчивая исследованиями периода Новейшего времени. Представлены результаты о процессе становления и развития представлений о нефрологии. Причины, процессы развития заболеваний почек интересовали врачей уже в древности. В Средние века продолжалось накопление эмпирических знаний в данной области. Расширилось и углублялось понимание методов и средств диагностики и терапии заболеваний почек. В Новое время представление о болезнях почек и их лечении получило более полное описание. Началось изучение не только механизмов развития данных заболеваний, но и факторов риска и. В наши дни исследования в этой области продолжаются. В обзоре представлены этапы формирования нефрологии на каждом этапе развития медицины. Проанализированы достижения российских нефрологов (А.М. Шумлянский, Н.О. Цибульский, Ф.И. Пастернацкий, С.С. Зимницкий, Е.М. Тареев, М.С. Вовси), представлены их научные приоритеты в мировой нефрологии, вклад в развитие данного научного направления.

**Ключевые слова:** история медицины, история науки, история нефрологии, болезни почек, нефрология

**Для цитирования:** Суботьялов М.А. Предпосылки, становление и развитие нефрологии (краткий обзор литературы). *Нефрология* 2023;27(4): 92-99. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-92-99. EDN: OYXFVO

### PREREQUISITES, FORMATION AND DEVELOPMENT OF NEPHROLOGY (LITERATURE REVIEW)

*Mikhail A. Subotyaltov<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Department of Anatomy, Physiology and Life safety, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia,

<sup>2</sup> Department of Fundamental Medicine Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

subotyaltov@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-8633-1254>

#### ABSTRACT

The article discusses the prerequisites, formation and development of nephrology as a science. The purpose of this review is to analyze the formation of basic ideas about nephrology, starting from the era of the Ancient World and ending with studies of the Modern period. The results of the process of formation and development of ideas about nephrology are presented. The causes and processes of the development of kidney diseases were of interest to the healers already in ancient times. In the Middle Ages, the accumulation of empirical knowledge in this field were continued. The understanding of methods and means of diagnosis and therapy of kidney diseases expanded and deepened. In Modern times, the idea of kidney diseases and their treatment has received a more complete description. The study began not only of the mechanisms of development of these diseases, but also of risk factors and. Nowadays, research in this area continues. The review presents the stages of the formation of nephrology at each stage of the development of medicine. The achievements of Russian nephrologists

(Shumlyansky A.M., Tsybulsky N.O., Pasternatsky F.I., Zimnitsky S.S., Tareev E.M., Vovsi M.S.) are analyzed, their scientific priorities in world nephrology, contribution to the development of this scientific direction are presented.

**Keywords:** history of medicine, history of science, history of nephrology, kidney diseases, nephrology

**For citation:** Subotyalov M.A. Prerequisites, formation and development of nephrology (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):92-99. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-92-99. EDN: OYXFVO

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение истории медицины является важной составляющей становления врача любой специальности. Рассмотрение этапов становления и развития, а также историко-научной периодизации медицинских и биологических дисциплин и областей позволяет не только лучше понять прошлое, но и определить основные направления развития в будущем. История становления и развития представлений о нефрологии является одним из разделов в рамках вузовского курса «История медицины», а также при изучении специальных вопросов профильной дисциплины «Нефрология».

В связи с этим представляется важным сделать историко-научный аналитический обзор развития представлений о нефрологии, охватывающий все этапы всемирной истории и отражающий вклад исследователей разных регионов, который будет полезным для преподавания историко-медицинских и специальных дисциплин, а также для исследователей, занимающихся изучением истории медицины.

На сегодняшний день есть ряд фрагментарных публикаций о развитии нефрологии в разные периоды истории медицины, но при этом существует необходимость интегрального историко-научного обобщения целостной картины истории развития представлений о нефрологии. В связи с вышесказанным целью настоящего обзора является анализ формирования основных представлений о нефрологии, начиная с эпохи Древнего мира и заканчивая исследованиями периода Новейшего времени.

При подготовке настоящей публикации использовались статьи в изданиях, включенных в РИНЦ, PubMed. Глубина поиска публикаций составила 5 лет, также в обзор были включены ряд более ранних работ, соответствующих теме исследования.

### *Предпосылки формирования нефрологии в Древнем мире*

В древней Месопотамии в целях диагностики исследовали цвет, консистенцию, прозрачность мочи, а также наличие осадка и запаха. Были выделены и описаны органы мочевыделительной системы (почка, мочеточник, мочевой пузырь, уретра). Вероятно, месопотамские врачи имели

представление о том, что моча образуется в почках, и сформулировали названия для заболеваний. Медицинские тексты древней Месопотамии описывают такие заболевания, как непроходимость из-за наличия камней и пиелонефрит. Бронзовые, а позже и медные трубки использовались для устранения обструкции уретры, а также для вливания или вдувания лекарств в уретру и мочевой пузырь. Представление о том, что определенные вещества, принимаемые перорально, могут разрушать мочевые камни, оставалось распространенным на протяжении всей истории и стало предметом многочисленных исследований в XVIII веке, когда стал доступен химический анализ [1].

Представление об инфекции мочевых путей фигурирует в Сборнике Гиппократ (ок. V–IV вв. до н. э.) как «...еще одна болезнь почек... сильная боль, как и при предыдущей болезни (калькулезной)... боли сильно усиливаются... когда почка нагнаивается, появляется припухлость около позвоночника». Данное описание, вероятно, имеет отношение к пионефрозу, при котором рекомендуется «...разрезать больного в месте припухлости, делая над почкой особенно глубокий надрез» [2, с. 914] для оттока гноя.

Попытки описания структуры почки, вероятно, начали предприниматься в связи с хирургическими манипуляциями. Древнегреческий врач Эрасистрат (Erasistratus, 304/310–250 гг. до н. э.) ввел термин «паренхима» [3]. На протяжении большей части истории своего исследования почка считалась паренхиматозным органом с железистыми особенностями, обуславливающими выделение мочи, в которых плотное вещество (паренхима) и плотная капсула делали ее устойчивой к воспалению [2].

Исследования древнеримского врача греческого происхождения Галена (Galenus, 129–217 гг.) помогли окончательно понять, что мочу вырабатывают именно почки, а не мочевой пузырь. По его представлению, почки состоят из недифференцированной твердой массы и являются лишь вспомогательным элементом процесса питания, используемого для устранения свертываемости питательной крови, вырабатываемой печенью [3].

Тексты традиционной аюрведической меди-

цины (*āyurveda*) содержат множество сведений о различных заболеваниях, связанных с мочевыделительной системой. Среди них описываются мочекаменная болезнь, воспаление почек и ряд других заболеваний [4].

Древнеримский анатом греческого происхождения Руф Эфесский (Rufus of Ephesus, I–II вв.) в книге «Болезни почек и мочевого пузыря» описывает «воспаление почек» как «боль в боку... вначале моча жидкая и водянистая, но по мере прогрессирования болезни она становится более красноватой... кульминация воспаления становится очевидной... лихорадка является не регулярной, а прерывистой и сопровождается ознобом» [2, с. 914] наиболее сильным при пиелонефрите.

#### *Становление нефрологии в Средние века*

Персидский ученый Абу Бакр Мухаммад ибн Закария ар-Рази, известный также как Разес (Abu Bakr Mohammad Ibn Zakariya Razi, 865–925 гг. н.э.) одну из глав своего труда «Китаб ат-Таджариб» посвятил болям в почках и мочевом пузыре. При диагностировании камней в почках он ссылается на Руфа Эфесского [5].

Персидский ученый и врач Абу Али ал-Хусейн ибн Абдаллах ибн ал-Хасан ибн Али ибн Сина (Abu Ali al-Husayn bin Abdullah ibn al-Hasan bin Ali bin Sina al-Balkhi al-Bukhari, 980–1037) одну из глав «Канона врачебной науки» также посвятил камням в почках, где упомянул 65 растительных, 8 животных и 4 минеральных лекарства как полезные для растворения, изгнания и профилактики камней в почках [6].

В XIV веке почки считались частью венозного кровообращения, функция которых была подчинена функции питания по выведению избыточной жидкости. Уроскопия процветала и применялась в диагностике, лечении и прогнозировании любых болезней, чем нередко пользовались шарлатаны [7].

С началом анатомического вскрытия в XIII веке структура почки стала проясняться. Так, итальянский анатом и хирург Мондино де Луцци (Mondino de Luzzi, 1270–1326 гг.) выяснил, что почечная вена разветвляется на более мелкие сосуды, когда она входит в почечную паренхиму. Итальянский врач Габриэле Зерби (Gabriele Zerbi, 1445–1505) обнаружил, что моча фильтруется через тонкие отверстия мелких сосудов в почечной паренхиме. Итальянский врач Якопо Беренгарио да Карпи (Jacopo Berengario da Carpi, 1460–1530 гг.) заключил, что введение теплой воды в эмульгирующую вену приводит к отеку почки, но не к мочеиспусканию [3].

Турецкий медик Ахи Ахмед Челеби (1436–

1523 гг.) описал свой опыт работы с мочекаменной болезнью в «Рисала аль-Киля валь-Матана». Он подробно объяснил основные этиологические факторы мочекаменной болезни, дал описание симптомов и клинических проявлений камней в почках и мочевом пузыре и расположение конкрементов в зависимости от типов боли с упоминанием о корреляции между природой и цветом мочевых песков и расположением камней. Вместе с этим текст содержит рекомендации по профилактике и методы лечения. В некоторых местах он ссылается на Разеса и Галена [8].

Также в труде Ахи Ахмеда Челеби можно найти описание мочевого катетера, который использовался в то время в Европе как для мочеиспускания, так и для введения некоторых лекарств в мочевой пузырь через этот катетер. Он упоминает одного пациента, которому доступные методы лечения не принесли пользы, и тот изобрел аппарат и применил его на себе. Ахи Ахмед Челеби подробно описал этот аппарат, а также простейший литотриптор. Эти упоминания предвосхитили европейские достижения, так как впервые о таком инструменте упомянул итальянский врач Санторио (Santorio Santorio, 1561–1636 гг.), а французский хирург Жан Сивиаль (Jean Civiale, 1792–1867 гг.) использовал его в 1824 году.

#### *Развитие нефрологии в Новое время*

Несмотря на результаты исследований Мондино, Зерби и Беренгарио, итальянский врач и анатом Андреас Везалий (Andreas Vesalius, 1514–1564 гг.) сводил функцию почки к наличию поперечной мембраны между верхним (куда оттекает кровь) и нижним (где собирается и дренируется моча) полюсами органа, а также располагал правую почку выше левой [3].

Итальянский анатом Бартоломео Евстахий (Bartolomeo Eustachio, 1510–1574 гг.) в своем труде «О строении почек» (*De renum structura*) скорректировал положение правой почки как более низкое, чем левой, четко описал и проиллюстрировал внутривисцеральную сосудистую сеть и чашечно-лоханочную систему, а собирательные протоки описал как «маленькие каналы» [3].

Итальянский врач Просперо Альпини (Prospero Alpini, 1563–1616 гг.) в книге *De Medicina Methodica* («О методической медицине») затронул вопросы заболеваний мочевыводящих путей. Он внес существенный вклад в использование мочи для прогнозирования болезни. Отдельные главы его книги посвящены почечной колике, гематурии, пиурии, анурии и ее лечению, полиурии, почечным абсцессам. Также говорится о камнях в почках и мочевом пузыре, о локализации камней,

их образовании и формах, методах удаления камней мочевого пузыря без хирургического вмешательства [9].

В XVII веке началось более систематическое изучение человеческого тела, его строения и функционирования. Наблюдения, проверяемые экспериментально, и математическая точность в поисках истины положили начало научной революции. Медицина также переходила от описательного подхода к объясняющему.

Итальянский ученый Джованни Альфонсо Борелли (Giovanni Alfonso Borelli, 1608–1679 гг.) в книге «О движении животных» (*De motu animalium*, 1686) пишет, что «...кровь очищается в почках, где она лишена избытка сыворотки с экскрементами соли и зубного камня» и «...моча отделяется от крови в почках механически в результате вклинивания крови в очень узкие трубки артерий, которые заканчиваются почечными комочками» [3, с. 287].

Итальянский анатом и физиолог Лоренцо Беллини (Lorenzo Bellini, 1643–1704 гг.) в 1662 году открыл каналы в сосочках почек, известные ныне как «беллиниевы протоки» или «каналы Беллини». В трактате «*Exercitatio anatomica de structura et usu renum*» он описал, что почки образованы тысячами желез и множеством канальцев и сосудов, которые имеют вид волокнистой трубчатой плоти, полый внутри [10].

Четыре года спустя, в 1666 году другой итальянский учёный Марчелло Мальпиги (Marcello Malpighi, 1628–1694 гг.) открыл в почках животных сферические образования, связанные с кровеносными сосудами, сегодня именуемые как «мальпигиевы тельца». И хотя он не видел связи между железами и канальцами с отверстиями на поверхности почечных сосочков, которые обнаружил Беллини, он выяснил, что моча отделяется от крови в железах и как-то находит свой путь к этим выводным протокам [10].

Французский странствующий литотомист Жак Боле (Jacques Beaulieu, 1651–1719 гг.) оказал большое влияние на практику литотомии, разработав метод «боковой литотомии» [11].

Нидерландский врач Герман Бурхааве (Herman Boerhaave, 1668–1738 гг.) посвятил одну из глав своего труда «*Institutiones medicae*» лечению камнеобразования мочевыводящих путей. Он рекомендовал увеличить потребление жидкости, принимать горячие ванны для расширения сосудов и выполнять физические упражнения. Хирургическое вмешательство (литотомию) он считал крайним средством [12].

Английский физиолог Стивен Гейлс

(Stephen Hales, 1677–1761 гг.) в «Гемостатике» (*Haemastatics*) описал свои попытки изучения почечной перфузии, а также упомянул одну почечную проблему, на которую обратил свое внимание в конце 1720-х годов – болезненное поражение камнями в почках и мочевом пузыре или «каменная чумка» [13].

Английский хирург и анатом Уильям Чеселден (William Cheselden, 1688–1752 гг.) разработал латеральную литотомию. Этот эффективный метод удаления камней из мочевого пузыря переняли многие практикующие врачи по всей Европе [14].

В начале XVIII века хирургические подходы к литотомии для лечения нефролитиаза имели очень высокий риск осложнений, поэтому врачи и хирурги активно искали все возможные решения, кроме хирургического вмешательства, и в качестве последней альтернативы оставили литотомию [11]. Основными почечными заболеваниями, которые рассматривались до XVIII века, были обструкция (водянка почек) и калькулезная болезнь (калькулезный нефрит), но именно исследования водянки привели к выявлению более широкого спектра почечных заболеваний [15].

Интерес к водянке возрос после лечения ее наперстянкой английским врачом Уильямом Уизерингом (William Withering, 1741–1799 гг.) в 1785 году. Была выявлена связь водянки и свертываемой при нагревании мочи почками, подагрой, сахарным диабетом и скарлатиной. Исследования калькулезного нефрита, начавшиеся в 1760-х годах, привели к обнаружению растворенных веществ в моче (мочевины, мочевой кислоты и т. д.). В 1813 году английский врач Джон Блэколл (John Blackall, 1771–1860 гг.) задокументировал связь водянки с белковой мочой и приписал почкам «избирательную способность отделять от крови все, что вредно для организма» [15].

Отечественный хирург Александр Михайлович Шумлянский (1748–1795 гг.) установил связь мальпигиевых телец с почечными канальцами. Он был первым отечественным исследователем структуры и функции почки. Его диссертация на степень доктора медицины (1783) была посвящена строению почек. Установив сосудистую природу мальпигиева тельца, А.М. Шумлянский первым применил для его обозначения термин «glomerulus» – клубочек – и выделил его капсулу [10].

Английский врач Ричард Брайт (Richard Bright, 1789–1858 гг.) в 1827 году опубликовал «Отчет о медицинских случаях», в которых он описал причинно-следственную связь водянки и свертываемой при нагревании мочи с заболеванием

почек. Английский эпидемиолог Уильям Фарр (William Farr, 1807–1883 гг.) составил единую номенклатуру причин смерти (1857). Список почечных заболеваний Фарра отражает преобладающее представление о «болезни Брайта» как о воспалительном поражении почек, которое отличается от других нефритов.

Французский врач Пьер Франсуа Олив Райер (Pierre François Olive Rayer, 1793–1876 гг.) выступал за то, чтобы называть болезнь белковым нефритом, а не «болезнь Брайта»: «Я назвал пиелонефритом воссоединение воспаления почечной лоханки и чашечек с воспалением двух почечных субстанций (коркового и мозгового вещества); ... редко когда оно начинается в почках и затем распространяется на мочевыводящие пути. ... в этих сложных случаях можно встретить большинство изменений в почечной ткани, ранее описанных и проиллюстрированных при нефрите и пиелите» [2, с. 914]. Но вариант «болезнь Брайта» оставался в использовании до 1950-х годов [15].

Английский хирург Уильям Боумен (William Bowman, 1816–1892 гг.) уточнил данные А.М. Шумлянского о структуре нефрона, дав описание тонкой капсулы, покрывающей капиллярный клубочек и стенки полости, в которой он висит. Он сформулировал секреторную теорию мочеобразования, согласно которой только вода проходит через клубочковый пучок, основная цель которого обеспечить растворение мочевины, мочевой кислоты, солей и других небольших по размеру веществ, секретированных трубкой [10].

Немецкий физиолог Карл Людвиг (Carl Friedrich Wilhelm Ludwig, 1816–1895 гг.) описал процесс мочеобразования как целиком сводимый к физическим процессам: фильтрации крови в почечных тельцах и обратному всасыванию этого фильтрата в канальцах. Он также предположил, что объем фильтрата должен быть намного больше объема выделяемой мочи, чтобы содержать эти вещества. Это привело его к выводу, что большая часть фильтрата должна быть повторно поглощена канальцами. Дальнейшие лабораторные исследования К. Людвиг и его коллег подтвердили эту гипотезу [10].

Ранние микроскопические наблюдения привлекли внимание к гломерулярным изменениям при болезни Брайта. Важную роль в последующем прогрессе сыграла клеточная теория, выдвинутая немецким врачом Рудольфом Вирховым (Rudolph Virchow, 1821–1902 гг.) в его «Клеточной патологии» (1858). Р. Вирхов классифицировал заболевания почек на заболевания почечной паренхимы или канальцев как «паренхиматозный

нефрит», заболевания интерстиция как «интерстициальный нефрит», который прогрессировал до терминальной стадии атрофии почек, и заболевания сосудистой системы или «амилоид почек». Ученики Р. Вирхова охарактеризовали детали клубочка, особенно биолог Эдвин Клебс (Edwin Klebs, 1834–1913 гг.), который ввел термин «гломерулонефрит» в 1869 году [15].

Российский физиолог Наполеон (Никодим) Осипович Цибульский (Napoleon Nikodem Cybulski, 1854–1919) с его коллегой Д. Шимоновичем провели эксперименты по влиянию экстрактов из ткани надпочечников на физиологические параметры у нормальных животных и животных после адреналэктомии. Экстракты из мозгового вещества надпочечников оказывали более сильное влияние, чем экстракты из коры надпочечников, на кровяное давление, частоту сердечных сокращений и дыхание собак. Экстракт получил название «супранефрин» или «эпинефрин».

Одновременно с ними английские физиологи Георг Оливер (George Oliver, 1841–1915 гг.) и Эдвард Альберт Шарпей-Шэфер (Edward Albert Sharpey-Schafer, 1850–1935 гг.) провели такие же эксперименты и пришли к аналогичным выводам. Были некоторые расхождения между наблюдаемыми эффектами экстрактов мозгового вещества надпочечников, особенно в отношении прямого действия вещества на сосудистый тонус и эффектов, модулируемых через центральную нервную систему. И те, и другие опубликовали результаты своих исследований в 1895 году [16].

Русский врач Федор Игнатьевич Пастернацкий (1845–1907 гг.) в изданной посмертно брошюре «Пиэлит» описал болезненность и появление крови в моче после постукивания по области почек. Этот симптом позднее был назван его именем [17].

Французский врач Фернан Видаль (Fernand Vidal, 1862–1929 гг.) между 1903 и 1906 годами продемонстрировал, что изменения уровня мочевины в крови вызываются потреблением белка, а отеки – задержкой соли (измеряемой как хлорид) и что прогноз зависит от уровня мочевины в крови. Он классифицировал болезни почек как связанные с отеком (хлорерумик), азотемией (азотемик) или с комбинацией того и другого [15].

Отечественный врач Семен Семенович Зимницкий (1873–1927 гг.) занимался исследованиями по проблемам функциональной патологии почек, изучал действие мочегонных средств, а также разрабатывал диету для пациентов с заболеваниями почек. С.С. Зимницкий стал одним из тех, кто заложил основы нефрологии как самостоятельно-

го научного направления в отечественной клинике внутренних болезней [17].

*Формирование нефрологии в Новейшее время*

Английский нефролог Хью Маклин (Hugh MacLean, 1879–1957 гг.) во время Первой мировой войны (с мая по октябрь 1917) провел одно из первых крупномасштабных исследований военного нефрита с участием 60 000 человек, которое показало, что никакое вредное воздействие на почки не было связано с подготовкой к активной службе, а «траншейный нефрит» был вызван каким-то фактором, действовавшим в районе боевых действий. «Военный нефрит» стал более общепринятым термином для этого состояния, поскольку он наблюдался в войсках, несущих службу вне траншей. В начале 1919 года Маклин опубликовал отчет, в котором указывалось, что из 161 пациента, госпитализированного с военным нефритом, у 28 была обнаружена альбуминурия во время обучения, а у 133 – нет, из чего следует, что альбуминурия не является маркером военного нефрита, как острого, так и хронического [18].

В 1933 году американский патологоанатом Уорфилд Лонгкоп (Warfield Longcope, 1877–1953 гг.) описал течение прогрессирующей почечной недостаточности со сморщенными почками из-за пиелонефрита [2].

Итальянский врач Джузеппе Москати (Giuseppe Moscati, 1880–1927 гг.) разработал рекомендации по лечению диабета, в основе которых лежит необходимость контроля точных доз инсулина. Он писал, что его избыток «...может быть вреден, а недостаток бесполезен» [19, с. 174]. Москати объяснил клиническую и патофизиологическую разницу между нефритическим и нефротическим синдромом и существованием развернутого клинического синдрома нефрита. В частности, он обнаружил, что при нефропатиях с высоким уровнем альбуминурии (например при нефротическом синдроме) существует хроническая тенденция к задержке воды и солей с увеличением массы тела по сравнению с нефропатиями, при которых отсутствие протеинурии и задержка соли и воды преходящи.

В 1939 году американские врачи Сома Вайс (Soma Weiss, 1898–1942 гг.) и Фредерик Паркер (Frederic Parker, 1890–1969 гг.) в своем отчете о 100 пациентах описали различные клинические и структурные корреляты пиелонефрита как острого, хронического активного, излечимого, но рецидивирующего заболевания. Кроме того, они выделили сосудистые поражения при пиелонефрите и их связь с сопутствующей гипертензией, на что раньше не обращали внимания [2].

Советский физиолог Александр Григорьевич Гинецинский (1895–1962 гг.) обосновал роль осморегулирующего рефлекса и высказал гипотезу о значении системы гиалуронидаза – гиалуроновая кислоты в механизме действия антидиуретического гормона. В 1940-е, а затем в 1950-е годы он исследовал особенности становления функции почек у детей, их созревание в постнатальный период и роль системы гиалуронидаза (гиалуроновой кислоты) в мочеобразовании. Исследования показали, что снижение диуреза ведет к росту активности гиалуронидазы в моче. Проведенные эксперименты показали, что причина не в концентрировании фермента, фильтруемого в клубочках, а в его секреции клетками канальцев во время концентрирования мочи под влиянием антидиуретического гормона [20].

Американский физиолог Гомер Уильям Смит (Homer William Smith, 1895–1962 гг.) разработал неинвазивные методы клиренсовых исследований для измерения основных процессов мочеобразования. Им также были предложены формулы для расчета скорости клубочковой фильтрации, гемодинамики, реабсорбции и секреции веществ [20].

Советский терапевт Евгений Михайлович Тареев (1895–1986 гг.) на протяжении десятилетий изучал этиологию, патогенез, патоморфологию и патофизиологию аутоиммунных заболеваний почек. Он разработал методы функциональной диагностики почек. Исследуя патогенез отдельных проявлений того или иного заболевания, Е.М. Тареев отдавал предпочтение физиологическим механизмам. Нарушения клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции он считал важными характеристиками разных групп диффузного поражения почек [21]. Многолетние исследования изучения заболеваний почек легли в основу монографии «Нефриты» [20].

Советский врач Мирон Семенович Вовси (1897–1960 гг.) защитил докторскую диссертацию на тему «Острый нефрит» в 1938 году. Он был главным терапевтом Красной армии (1941–1950 гг.) и одним из творцов отечественной военно-полевой терапии. При его участии был разработан комплекс терапевтических мероприятий для изучения особенностей заболеваний у военнослужащих, в том числе, острого нефрита. На основе 400 клинических случаев М.С. Вовси в 1946 году издал труд «Острый нефрит», где рассматривал вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, лечения и профилактики этого заболевания. Позднее в соавторстве с Г.Ф. Благманом была опубликована монография «Нефриты и нефрозы» (1955 г.) [22].

Во второй половине XX века нефрология выделилась в самостоятельную дисциплину. Сформировалось направление клинической нефрологии, появились первые руководства и периодические издания, создавались первые нефрологические общества. Первый конгресс Международного общества нефрологов состоялся во Франции (1960 г.), второй – в Чехословакии (1963 г.), третий – в США (1966 г.). Наша страна была представлена уже на II Международном конгрессе нефрологов, Европейских коллоквиумах по физиологии почек, в редколлегиях *Kidney Int.*, *Renal Failure* и др. [23].

Попытки количественного определения бактерий в моче полученной при катетеризации мочевого пузыря были впервые предприняты в 1941 году. В 1956 году американский врач Эдвард Гарольд Касс (Edward Harold Kass, 1917–1990 гг.) установил количественную основу бактериального подсчета для диагностики тяжелой инфекции мочевыводящих путей, которая могла объяснить развитие пиелонефрита [2].

Первая успешная трансплантация почки человеку была проведена в 1954 году в США. В бывшей Югославии первая трансплантация почки была проведена в 1970 году в Словении, вторая – в 1971 году в Хорватия. В Юго-Восточной Европе начало трансплантации почки сильно различалось в разных странах; в Греции, Болгарии и Турции программа началась в 1968 году, в Румынии – в 1980 году, в Албании – только в 2009 году [24].

Французский нефролог Габриэль Рише (1916–2014 гг.) вместе с хирургом Жаном Гамбургером (Jean Hamburger, 1909–1992 гг.) и нефропатологом Жаном Кронье (Jean Crosnier, 1921–2006 гг.) разработали концепцию интенсивной терапии почек, а позднее одним из первых разработал концепцию трансляционной нефрологии. Рише был первым во Франции, кто использовал искусственную почку [25].

К концу 1970-х – началу 1980-х годов было установлено, что хотя инфекции мочевыводящих путей могут нарушать функцию почек, это редкое явление при отсутствии основных предрасполагающих факторов, таких как обструкция, конкременты, рефлюкс, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря или диабет [2].

Начало XXI века ознаменовалось появлением принципиально новых концепций. Так, концепция хронической почечной недостаточности была заменена концепцией хронической болезни почек [26], а концепция острой почечной недостаточности – концепцией острого повреждения почек [27]. Продолжается детализация состояния, которое ранее считалось единым заболеванием. В

настоящее время хронический гломерулонефрит представляет собой группу различных заболеваний (т.е. по сути – синдром), которые объединяет преимущественное поражение клубочков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в истории развития представлений о нефрологии можно выделить несколько этапов. Уже в древнюю эпоху врачи задаются вопросами о причинах и методах лечения почечных болезней. В Средние века продолжается накопление эмпирических знаний в данной области, расширяется и углубляется понимание диагностики и терапии болезней почек. В Новое время развивается возможность хирургического лечения данных заболеваний. В наши дни исследования позволили точно понять этиопатогенез заболеваний почек и предложить современные подходы к диагностике и лечению данных патологий.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Eknayan G. Beginnings-The Kidney and Nephrology in Ancient Mesopotamian Culture. *Semin Dial* 2016;29(3):236–246. doi: 10.1111/sdi.12441
2. Anumudu S, Eknayan G. Pyelonephritis: A Historical Reappraisal. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):914–917. doi: 10.1681/ASN.2019010017
3. Eknayan G. The Scientific Revolution – The Kidney and Nephrology in and about the Seventeenth Century (Part 1). *Semin Dial* 2015;28(3):282–292. doi: 10.1111/sdi.12341
4. Subotyalov M, Druzhinin V, Sorokina T. Description of urolithiasis in the sources of traditional Ayurvedic medicine. *Journal of Nephrology* 2013;26(22):218
5. Aciduman A. On pains of the kidney and the bladder in Kitāb al-Tajārib by Rhazes. *G Ital Nefrol* 2016;33: Suppl 66:33.S66.8
6. Faridi P, Roozbeh J, Mohagheghzadeh A. Ibn-Sina's life and contributions to medicinal therapies of kidney calculi. *Iran J Kidney Dis* 2012;6(5):339–345
7. Eknayan G. The late medieval kidney – nephrology in and about the fourteenth century. *Semin Dial* 2012;25(5):550–559. doi: 10.1111/j.1525-139X.2012.01088.x
8. Balat A, Aciduman A. Urolithiasis from the point of view of the head physician of Ottoman emperors: Ahi Ahmed Çelebi. *G Ital Nefrol* 2018;35(Suppl 70):131–134
9. De Santo NG, Bisaccia C, Ricciardi B, Anastasio P, Aliotta G, Ongaro G. Disease of the kidney and of the urinary tract in De Medicina Methodica (Padua, 1611) of Prospero Alpini (1563–1616). *G Ital Nefrol* 2016;33 Suppl 66:33.S66.29
10. Панова АС, Айзман РИ, Суботялов МА. Развитие представлений о теории мочеобразования (XVII–XX века). *Историко-биологические исследования* 2019;11(3):68–77. doi: 10.24411/2076-8176-2019-00013
11. Panova AS, Aizman RI, Subotyalov MA. The development of ideas about the theory of urinary formation (XVII–XX centuries). *Studies in the history of biology* 2019;11(3):68–77. (In Russ.)
12. Bellinghieri G, Bellinghieri P, Santoro D, Gembillo G, Savica V. The management of renal stones in Ratio medendi in nosocomio practico (1773) of Anton De Haen (1704–1776). *G Ital Nefrol* 2018;35(Suppl 70):105–108
13. Antonello A, Bonfante L, Favaro S, Gambaro G, D'Angelo A, Mennella G, Calò L. Hermann Boerhaave and lithotomy: what he thought about it. *Am J Nephrol* 2002;22(2–3):290–294. doi: 10.1159/000063776

13. Eknoyan G. Stephen Hales: the contributions of an Enlightenment physiologist to the study of the kidney in health and disease. *G Ital Nefrol* 2016;33 Suppl 66:33.S66.5

14. Michaleas SN, Tsoucalas G, Tekiner H, Karamanou M. William Cheselden (1688–1752): 18th-Century Pioneer of Lat-eral Lithotomy and Iridectomy. *Surg Innov* 2020;27(5):543–548. doi: 10.1177/1553350620940460

15. Eknoyan G. On the Etymology of Nephritis: A Historical Appraisal of its Origins. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(6):1170–1173. doi: 10.1681/ASN.2019050510

16. Smogorzewski MJ. Works of Napoleon Cybulski (1859–1919) and Władysław Szymonowicz (1869–1939) on Adrenal Function. *G Ital Nefrol* 2018;35(Suppl 70):112–114

17. Бородулин ВИ, Банзельюк ЕН, Тополянский АВ. К истории специализации в клинике внутренних болезней: о роли С.С. Зимницкого (Казань) в становлении нефрологии в СССР. *Тер арх* 2022;94(6):781–785. doi: 10.26442/00403660.2022.06.201560

Borodulin VI, Banzelyuk EN, Topolyanskiy AV. On The history of specialization in the clinic of internal diseases: the role of S.S. Zimnitsky (Kazan) in the formation of nephrology in the USSR. *Ter arh* 2022;94(6):781–785. (In Russ.)

18. Almond LA, Almond MK. Professor Hugh MacLean: one of the first British military research nephrologists and the pioneer of the first United Kingdom veterans' renal clinic. *J R Coll Physicians Edinb* 2021;51(1):98–103. doi: 10.4997/JRCPE.2021.124

19. Cascella M. Il Prof. Giuseppe Moscati (1880–1927). Rassegna della sua produzione scientifica [Prof. Giuseppe Moscati (1880–1927). A special issue on his scientific production]. *Acta Med Hist Adriat* 2016;14(1):9–40

20. Наточин ЮВ. Становление нефрологии – к 120-летию со дня рождения А.Г. Гинецинского, Г.У. Смита, Е.М. Тареева. *Нефрология* 2015;19(5):9–16

Natochin YuV. Formation of nephrology – to the 120th anniversary of the birth A.G. Ginetsinsky, H.W. Smith, E.M. Tareev. *Nephrology* 2015;19(5):9–16. (In Russ.)

21. Сорокина ТС, Остапенко ВМ. Евгений Михайлович Тареев – основоположник российской нефрологии. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2014;22(3):55–59

Sorokina TS, Ostapenko VM. Evgeniy Mikhaylovovch Tareyev as a founder of Russian nephrology. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine* 2014;22(3):55–59. (In Russ.)

22. Бородулин ВИ, Банзельюк ЕН, Тополянский АВ. О советской терапевтической элите: главный терапевт Красной армии Мирон Семенович Вовси – портрет без ретуши. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2020;28(6):1380–1385. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-6-1380-1385

Borodulin VI, Banzelyuk EN, Topolyanskiy AV. On soviet therapeutic elite: Miron Semenovitch Vovsi, the head therapist of the Red Army – portrait without retouch. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine* 2020;28(6):1380–1385. (In Russ.)

23. Смирнов АВ, Наточин ЮВ. Нефрология: фундаментальная и клиническая. *Нефрология* 2019;23(4):9–26. doi:

10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26

Smirnov AV, Natochin YuV. Nephrology: fundamental and clinical. *Nephrology* 2019;23(4):9–26. (In Russ.)

24. Primc D, Rački S, Arnol M, Marinović M, Fućak-Primc A, Muzur A, Hawlina S, Markić D. The Beginnings of Kidney Transplantation in South-East Europe. *Acta Clin Croat* 2020;59(1):135–140. doi: 10.20471/acc.2020.59.01.16

25. Ronco P, Gabriel Richet: when medicine combines with courage. *BMC Nephrol* 2018;19(1):92. doi: 10.1186/s12882-018-0887-4

26. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B и др. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008 Nov 18;179(11):1154–1162. doi: 10.1503/cmaj.080351

27. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):179–184. doi: 10.1159/000339789

#### Сведения об авторе:

Проф. Суботьялов Михаил Альбертович, д-р мед. наук 630126, Россия, г. Новосибирск, ул. Вилуйская, д. 28. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», кафедра анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности. Тел.: 89231196777

630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, 1, ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», кафедра фундаментальной медицины, доцент. E-mail: subotyaltov@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-8633-1254>

#### About the author:

Prof. Mikhail A. Subotyaltov, MD, PhD, DSc 630126, Russia, Novosibirsk, Vilyuyskaya st., 28, Novosibirsk State Pedagogical University, Department of Anatomy, Physiology and Life safety. Тел.: 89231196777

630090, Russia, Novosibirsk, Pirogovs st., 1, Novosibirsk State University, Fundamental Medicine Department, doцент. E-mail: subotyaltov@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0001-8633-1254>

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**  
**The author declare that there is no conflict of interest.**

**Вклад авторов:** автор полностью подготовил публикацию.

**Contribution of the author:** the author has fully prepared the publication.

Статья поступила в редакцию 21.04.2023;  
одобрена после рецензирования 01.09.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 21.04.2023;  
approved after reviewing 01.09.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

## НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

## PRACTICAL NOTES

© Н.М. Зайкова, Д.Ю. Михалкова, В.В. Длин, А.В. Смирнова, 2023  
УДК [616.61+616.62]-007-053.2 : 616.61-008.6

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-100-108

EDN: RPLGFR

# РАЗВИТИЕ СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У РЕБЁНКА С САКУТ-СИНДРОМОМ

Наталья Михайловна Зайкова<sup>1✉</sup>, Дарья Юрьевна Михалкова<sup>2</sup>,  
Владимир Викторович Длин<sup>3</sup>, Анна Викторовна Смирнова<sup>4</sup>

<sup>1,3</sup> Отдел наследственных и приобретённых болезней почек им. М.С. Игнатовой, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> кафедра детских болезней, Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup> лаборатория клинической геномики и биоинформатики, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>1</sup> nataliazaikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8166-2449>

<sup>2</sup> darmymed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7237-3178>

<sup>3</sup> vdlin@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3050-7748>

<sup>4</sup> dudko.a@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9030-3192>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Одним из врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей (САКУТ) является почечная гиподисплазия/аплазия, тип 3 (ПГДА3), вызываемая патогенными вариантами в гене *GREB1L*, ранее не ассоциированными с развитием стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС). В исходе ПГДА3 формируется хроническая болезнь почек (ХБП). Варианты гена *UMOD*, ассоциированные с аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезнью почек (АДТБП-*UMOD*), также приводят к развитию ХБП. Ассоциация генов *GREB1L* и *UMOD* с развитием СРНС ранее не описывалась. **ЦЕЛЬ:** представить редкий клинический случай развития СРНС у ребенка с САКУТ-синдромом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Пациентка с САКУТ-синдромом в виде ПГДА3 и АДТБП-*UMOD* наблюдается в отделении нефрологии в течение 2 лет. Постинфекционное развитие СРНС потребовало пересмотра генетического обследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При пересмотре генетического обследования у пациентки обнаружена вариабельность генов, вызывающих развитие САКУТ-синдрома, при этом гены-кандидаты СРНС отсутствуют. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Продemonстрированное клиническое наблюдение отличается полиморфизмом клинической картины тяжёлого САКУТ-синдрома и вариабельностью вариантов генов *UMOD* и *GREB1L*, не ассоциированных с развитием СРНС, что свидетельствует об инфекционной этиологии СРНС. У пациентки наблюдается интенсивное развитие ХБП 4 стадии, требующее продолжительного наблюдения в динамике.

**Ключевые слова:** дети, почечная недостаточность, GREB-1L, почечная аплазия, САКУТ-синдром, аномалии развития почек, UMOD, аутосомно-доминантная тубулярная почечная болезнь

**Для цитирования:** Зайкова Н.М., Михалкова Д.Ю., Длин В.В., Смирнова А.В. Развитие стероидрезистентного нефротического синдрома у ребёнка с САКУТ-синдромом. *Нефрология* 2023;27(4):100-108. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-100-108. EDN: RPLGFR

# DEVELOPMENT OF STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN A CHILD WITH CAKUT-SYNDROME

Natalia M. Zaikova<sup>1✉</sup>, Daria Yu. Mikhalkova<sup>2</sup>, Vladimir V. Dlin<sup>3</sup>, Anna V. Smirnova<sup>4</sup>

<sup>1,3</sup> Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after M. S. Ignatova, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Department of Children's Diseases, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Laboratory of Clinical Genomics and Bioinformatics, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltischev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>1</sup> nataliazaikova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8166-2449>

<sup>2</sup> darmymed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7237-3178>

<sup>3</sup> vdlin@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3050-7748>

<sup>4</sup> dudko.a@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9030-3192>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** One of the congenital anomalies of the kidneys and urinary tracts (CAKUT) is renal hypodysplasia/aplasia type 3 (PHDA3), caused by pathogenic variants in the *GREB1L* gene not associated with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). PGDA3 leads to chronic kidney disease (CKD). Variants in the *UMOD* gene associated with autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ATKD-*UMOD*) also lead to CKD. The association of the *GREB1L/UMOD* genes with SRNS has not been previously described. **THE AIM:** to demonstrate a rare clinical case of SRNS in a child with CAKUT-syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** A patient with CAKUT in the form of PGDA3 and ADTBP-*UMOD* is observed in the department of nephrology for 2 years. Post-infectious development of SRNS required a revision of the genetic screening. **RESULTS.** On the whole-genome sequencing were found a variability in the genes that cause CAKUT, with no candidate genes for SRNS. **CONCLUSION.** The described case stands out with clinical polymorphism of CAKUT and the variability of *UMOD* and *GREB1L* gene variants not associated with the development of SRNS. Infectious etiology of the development of SRNS is assumed. The patient has an intensive development of CKD stage 4, requiring a long-term follow-up in dynamics.

**Keywords:** children, renal failure, GREB-1L, renal aplasia, CAKUT-syndrome, renal developmental anomalies, autosomal dominant tubular renal disease

**For citation:** Zaikova N.M., Mikhalkova D.Yu., Dlin V.V., Smirnova A.V. Development of steroid-resistant nephrotic syndrome in a child with CAKUT-syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(3):100-108. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-3-100-108. EDN: RPLGFR

Врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей (CAKUT) лидируют среди других аномалий развития в мире. Одним из наиболее тяжелых проявлений CAKUT-синдрома является почечная агенезия (ПА) [1]. Известно, что патогенные варианты в гене *GREB1L* могут приводить к развитию почечной гиподисплазии/аплазии, тип 3 (ПГДА3), однако, данное заболевание может характеризоваться неполной пенетрантностью. Патогенные варианты гена *UMOD* являются частой причиной развития хронической болезни почек (ХБП) и связаны с развитием аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек тип 1 (АДТБП), семейной гиперурикемической нефропатии и кистозной болезни почек. Однако об ассоциации данных генов со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС) ранее не сообщалось.

**Цель:** представить редкий клинический случай развития стероидрезистентного нефротического синдрома у ребенка с CAKUT-синдромом.

#### Клинический случай

Девочка Г.З., 3 лет (2019 г.р.), от здоровых неблизкородственных родителей наблюдается в отделении нефрологии на базе Института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МР (далее Институт) с 1 года 4 мес. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 4-й беременности (экстракорпоральное оплодотворение), протекавшей на фоне токсикоза, перенесенной ОРВИ в I триместре. На 20-й неделе гестации при проведении антенатального скрининга у девочки впервые обнаружена гипоплазия обеих почек, а уже на 30-й неделе, по данным УЗИ плода, подтверждена агенезия левой почки. Роды первые, срочные, на 38-й неделе гестации. При рождении дефицит массы тела (масса – 2430 г, рост – 49 см), по шкале Апгар 6–7 баллов. На 5-й день жизни,

по данным УЗ-исследования почек, подтверждена агенезия левой почки, выявлены единичные кисты в правой почке. Лабораторные исследования не проводились.

Впервые в возрасте 1 года 4 мес девочка госпитализирована в нефрологическое отделение Института. При осмотре масса тела 10 кг (менее 3 %), рост 79 см (50–75 %), повышение артериального давления (АД) при разовых измерениях (выше 95 %). При обследовании выявлено снижение экскреторной функции почек (креатинин сыворотки крови 65 мкмоль/л; рСКФ 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), гиперкальциемия (кальций сыворотки крови 2,76 ммоль/л), щелочная фосфатаза сыворотки крови в норме (365 МЕ/л), признаки умеренного вторичного гиперпаратиреоза (паратиреоидный гормон сыворотки крови 76,5 пг/мл) при нормальном уровне кальцидиола в сыворотке крови; нарушений тиреоидного профиля не выявлено; по данным КОС, метаболических нарушений нет (табл. 1).

Мочевой синдром представлен низкомолекулярной протеинурией ( $\beta_2$ -микроглобулин – 890 мкг/с); экскреция фосфора в норме (Тртм 1,87 при EFR 4%), экскреция уратов снижена до 0,58 (норма 0,8–1,6 ммоль/сут), гиперкальциурии и глюкозурии нет. По данным рентгенографии кистей и голеней выявлены признаки умеренного остеопороза. При УЗИ почек объем единственной правой почки – 50 %, в средней трети по задней поверхности обнаружена киста (30×40 мм). Учитывая врожденную аномалию почек (агенезия левой почки, УЗ-признаки солитарной кисты правой почки), умеренный остеопороз, непостоянную гиперкальциемию без гиперкальциурии, отсутствие полиурии и полидипсии, низкомолекулярную протеинурию, предположено заболевание с поражением канальцевой системы почек, прояв-

ляющееся селективной дисфункцией почечных канальцев, транзиторной гиперкальциемией неясной этиологии (первичная, ятрогенная?). С целью исключения наследственной тубулопатии кровь ребенка направлена на молекулярно-генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование).

В 1 год 8 мес после перенесённой ветряной оспы у ребенка появилась моча вида «мясных помоев». В моче выявлены эритроциты (Эр) до 15 в поле зрения, протеинурия – 1 г/л. Девочка поступила в нефрологическое отделение Института повторно. При осмотре наблюдался выраженный отечный синдром (отек век, пастозность передней брюшной стенки, увеличение объема живота), олигурия (1,5 мл/кг/сут), протеинурия смешанного характера ( $\beta_2$ -микроглобулин – 1800 мкг/сут, общий белок мочи – 6 г/л; суточная потеря белка – 1,34 г/сут), эритроцитурия (19–145 в поле зрения), гипопроteinемия и гипоальбуминемия (общий белок сыворотки крови – 43 г/л и альбумин сыворотки крови – 18 г/л), отмечалось нарастание креатинина сыворотки крови до 86 мкмоль/л; со снижением рСКФ до 41,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 3Б стадии), увеличение СОЭ 31 мм/ч; по данным КОС – субкомпенсированный метаболический ацидоз (ВЕ –3,4; pH 7,40) (см. табл. 1). Выявлены признаки гиперкоагуляции (D-димеры – 2167 нг/мл), обнаружены положительные IgG к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейн–Барр. При УЗИ почек объем правой почки более 97 % с диффузным обеднением кровотока. Учитывая дебют нефротического синдрома, начата стероидная терапия преднизолоном (ПЗ) в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>, заместительная терапия альбумином, диуретическая, антикоагулянтная, противовирусная терапия (ванцикловир). На 5-й день приема ПЗ и инфузионной терапии альбумином и диуретиками (фуросемид, верошпирон) купирован отечный синдром, однако, нарастали признаки острого повреждения почек: мочевины сыворотки крови – 12,6 ммоль/л, креатинин сыворотки крови – 113 мкмоль/л; рСКФ – 31,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. табл. 1). Через 6 нед приема ПЗ (60 мг/м<sup>2</sup>) в связи с отсутствием эффекта от стероидной терапии был диагностирован стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС). Иницирована терапия микофенолатом мофетил (ММФ) в дозе 900 мг/м<sup>2</sup> и 10 сеансов пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сут 2 раза в неделю с продолжением приема ПЗ в альтернирующем режиме. На фоне терапии наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей: общий белок сыворотки крови – 50 г/л и альбумин сыворотки крови – 27 г/л, снизился креатинин сыворотки крови – 110 мкмоль/л;

стабилизирована рСКФ – 33,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. табл. 1). Через 7 мес ММФ отменен вследствие частых острых инфекционных заболеваний. Назначена нефропротективная и противовирусная терапия. В это время были получены результаты молекулярно-генетического исследования. По результатам полноэкзомного секвенирования у пробанда выявлен ранее не описанный в литературе миссенс-вариант в гене *GREB1L* в гетерозиготной форме p.Val347Leu (табл. 2).

По результатам секвенирования по методу Сенгера (трио), данный вариант был также обнаружен у отца пробанда (при УЗИ почек обнаружены признаки микролитиаза, креатинин сыворотки крови и рСКФ в норме). При пересмотре генетического исследования в поисках патогенных вариантов генов, отвечающих за развитие СРНС, у пробанда обнаружен дополнительный гетерозиготный вариант в гене *EP300*, ассоциированный с аутосомно-доминантным синдромом Рубинштейна–Тейби, характеризующимся аномалией развития почек, специфическим фенотипом и подоцитопатией. Данный генетический вариант был также обнаружен у матери пробанда с помощью секвенирования по методу Сенгера (при УЗИ почек выявлен правосторонний нефроптоз). Однако следует отметить, что данных о связи гена *EP300* со СРНС нет.

Учитывая отсутствие каузативных генетических вариантов в генах, отвечающих за развитие СРНС, дополнительно было проведено полногеномное секвенирование, по результатам которого, помимо ранее выявленного варианта в гене *GREB1L*, обнаружен ранее не описанный вариант в гене *UMOD* в области сплайсинга (*c.1332-16C>G*) (табл. 3), ассоциированный с развитием аутосомно-доминантной тубулярной болезни почек, для которой характерны низкомолекулярная протеинурия, эритроцитурия, гломерулярная протеинурия, гиперурикемия и снижение экскреторной функции рочек, наблюдаемые у пробанда. Валидация варианта с помощью секвенирования по Сенгеру (трио) в работе.

В настоящее время у пациентки сохраняется протеинурия смешанного характера ( $\beta_2$ -микроглобулинурия – 16161 мкг/сут, суточная протеинурия – 0,98 г/сут) без биохимических признаков нефротического синдрома, снижение экскреторной функции почек до ХБП 4 ст. (креатинин сыворотки крови – 168 мкмоль/л; рСКФ по Bedside – 21 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; цистатин С сыворотки крови – 3,67 мг/л; рСКФ по цистатину С – 16 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), присутствуют непостоянная гиперурикемия, гипокальциемия, на фоне приема эна-

Таблица 1 / Table 1

**Результаты лабораторных исследований в динамике наблюдения (2020–2022) пациентки Г.З.**  
**The results of laboratory studies in the dynamics of observation (2020–2022) of the patient G.Z.**

| Возраст      | Креатинин, мкмоль/л (n 45–105) | рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | Общий белок, г/л (n 57–80) | Альбумин, г/л (n 35–52) | Мочевина, ммоль/л (n 1,7–8,3) | Са общий, ммоль/л (n 2,25–2,75) | Паратгормон, пг/мл (n 15–62) | ЩФ, МЕ/л (n 108–317) | Мочевая кислота, ммоль/л (n 0,15–0,43) | СО <sub>2</sub> , мм/ч (n 2–15) | Бета-2-микроглобулин, мкг/сут (n 0–100) | Белок в суточной моче, г/сут (n 0–0,1) |
|--------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| 6 мес        | 48                             | <b>65,4</b>                      | 63                         | -                       | 6,2                           | -                               | -                            | -                    | -                                      | -                               | -                                       | -                                      |
| 1 год 4 мес  | 65                             | <b>50,2</b>                      | 69,9                       | 43,5                    | 6                             | <b>2,76</b>                     | <b>76,5</b>                  | <b>365</b>           | 0,25                                   | 8                               | <b>890</b>                              | 0,033                                  |
| 1 год 11 мес | 86                             | <b>41,8</b>                      | <b>43</b>                  | <b>18</b>               | 5,1                           | <b>2,22</b>                     | -                            | -                    | 0,4                                    | <b>31</b>                       | <b>1800</b>                             | <b>1,34</b>                            |
| 2 год 1 мес  | <b>136</b>                     | <b>23,6</b>                      | <b>38,3</b>                | <b>22,8</b>             | <b>31,8</b>                   | <b>2,07</b>                     | <b>94,8</b>                  | <b>53</b>            | <b>0,44</b>                            | <b>35</b>                       | <b>7157</b>                             | <b>3,1</b>                             |
| 2 год 3 мес  | <b>110</b>                     | <b>33,1</b>                      | <b>50</b>                  | <b>27</b>               | <b>16,9</b>                   | <b>2,13</b>                     | <b>160</b>                   | <b>78</b>            | <b>0,61</b>                            | <b>62</b>                       | <b>4265</b>                             | <b>1,7</b>                             |
| 2 год 7 мес  | <b>108</b>                     | <b>30,1</b>                      | <b>52,7</b>                | <b>29,7</b>             | 6                             | <b>2,2</b>                      | <b>114,2</b>                 | 123                  | <b>0,47</b>                            | <b>43</b>                       | <b>11104</b>                            | <b>1,4</b>                             |
| 3 года 4 мес | <b>114</b>                     | <b>25</b>                        | 65                         | 43                      | <b>14,1</b>                   | <b>2,13</b>                     | <b>139,9</b>                 | 128                  | <b>0,48</b>                            | <b>20</b>                       | <b>16164</b>                            | <b>0,98</b>                            |

Таблица 2 / Table 2

**Молекулярно-генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование) пациентки Г.З.**  
**Molecular genetic study (whole exome sequencing) of patient G.Z.**

| Ген           | Ассоциированное заболевание (OMIM)             | Изменение ДНК (HG38) (изменение белка)                                                  | Зиготность (тип наследования) | Частота (gnomAD v3.1.1) |
|---------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <i>GREB1L</i> | Почечная гиподисплазия/аплазия, тип 3 (617805) | 18:g21440358G>C<br>ENST00000424526.7:<br>C.1039G>C<br>ENSP00000412060.1:<br>p.Val347Leu | Гетерозигота (доминантный)    | 0                       |

Таблица 3 / Table 3

**Молекулярно-генетическое исследование (полногеномное секвенирование) пациентки Г.З.**  
**Molecular genetic study (whole genome sequencing) of patient G.Z.**

| Ген         | Ассоциированное заболевание (OMIM)                                   | Изменение ДНК (HG38) (изменение белка)                 | Зиготность (тип наследования) | Частота (gnomAD v3.1.1) |
|-------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <i>UMOD</i> | Аутосомно-доминантная тубуло-интерстициальная болезнь почек (162000) | 16:g.20341352G>C<br>ENST00000396138.9:<br>c.1332-16C>G | Гетерозигота (доминантный)    | 0                       |

Таблица 4 / Table 4

**Структура САКУТ-синдрома [1]**  
**SAKUT-syndrome structure [1]**

| Почка                             | Мочевые пути                              |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|
| Агенезия почки                    | Экстрофия мочевого пузыря                 |
| Гипоплазия почечной ткани         | Эктопия устья мочеточников                |
| Аплазия почечной ткани            | Уретероцеле                               |
| Дисплазия почечной ткани          | Удвоение мочеточников                     |
| Кистозная почка                   | Мегауретер                                |
| Аномалии взаиморасположения почек | Стеноз прилоханочного отдела мочеточника  |
| Дистопия почки                    | Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента |
| -                                 | Удвоение собирательной системы            |
| -                                 | Клапаны задней уретры                     |
| -                                 | Пузырно-мочеточниковый рефлюкс            |

лаприла скорректирована артериальная гипертензия.

Таким образом, в данном клиническом случае представлено развитие СРНС на фоне САКУТ-синдрома, что привело к быстрому прогрессированию заболевания и снижению экскреторной функции почек до ХБП 4 ст.

## ОБСУЖДЕНИЕ

**САКУТ-синдром** – комплекс тяжелых врожденных дефектов развития у детей, включающий в себя широкий спектр аномалий различной степени тяжести, являющихся результатом генетических и экологических изменений, а также нарушений молекулярных сигналов в процессе развития мочевых путей (табл. 4) [1–3].

Пренатально САКУТ-синдром выявляют в 20–30 % случаев среди всех аномалий развития плода, его распространенность в мире оценивается как 4-60:10 000 рождений [4, 5]. Наличие САКУТ-синдрома увеличивает риск развития терминальной почечной недостаточности и/или смерти в 40–50 % случаев [3, 5]. В большинстве случаев САКУТ-синдром длительно протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику порока [5]. Выделяют синдромальную и несиндромальную, семейную и спорадическую формы САКУТ-синдрома, в младенческом возрасте САКУТ-синдром нередко сопровождается поражениями других органов и систем [4, 5].

По данным литературы,

зафиксировано около 75 генов, связанных с развитием изолированных или синдромальных форм САКУТ-синдрома [6].

Р. Jordan и соавт. (2022) при скрининге большой панели генов у 100 плодов (98 семей) с тяжелыми почечными дефектами моногенные варианты были выявлены в 22 % случаев, в 9 случаях (из 78 семей) с двусторонней агенезией почек выявлен *GREB1L* [7]. В представленном клиническом случае у пациентки с САКУТ-синдромом обнаружены патогенные варианты в генах *GREB1L* и *UMOD*.

**Почечная гиподисплазия/аплазия-3 (ПГДА3)** – это аутосомно-доминантное заболевание, являющееся одним из наиболее тяжелых проявлений САКУТ-синдрома, в основном вызываемое патогенными вариантами гена *GREB1L* (OMIM:617805), локализованного на хромосоме 18q11 [8].

При этом в фенотипическом спектре доля ПГДА3 составляет около 0,5 % выявленных случаев САКУТ-синдрома [10]. Для ПГДА3 характерна односторонняя или двусторонняя агенезия почек, а также в 32 % случаев заболеванию сопутствуют другие патологические признаки (врожденный гидронефроз, аплазия мочеточников и мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс), редко – пороки развития внутреннего уха и глухоты, агенезия яичников и матки [8, 10, 11]. Известно, что ген *GREB1L* – коактиватор ретиноевой кислоты (RAR), расположенный в комплексе хроматина вблизи генов, кодирующих  $\alpha$ - и  $\gamma$ -рецепторы RAR [1]. Считается, что сигнальная роль RAR – основной фактор развития пронефроса, прорастания зачатка мочеточника в метанефросе и раннего развития гениталий [1, 12]. По результатам зарубежного исследования при проведении РНК-секвенирования в результате нокдауна *GREB1L in vitro* было обнаружено резкое снижение активности ключевых молекул *PAX2* и *PTH1R*, участвующих в развитии почки, что подтверждает важную роль гена *GREB1L* в развитии метанефроса (рис.1) [8]. Однако в настоящее время механизм регуляции функций почек с участием гена *GREB1L* и варианты его взаимодействия с ключевыми регуляторами остаются неизвестными [11]. Исследования, проведенные на мышах, доказали, что мутагенез *CRISPR/Cas9* с вовлечением гена *GREB1L* способен вызывать развитие фенотипа гиподисплазии/агенезии почек в комплексе серьезных пороков развития в виде черепно-лицевых аномалий, задержки роста, САКУТ-синдрома, нарушения развития слухового аппарата [8,13]. Известно, что у матерей–носительниц вариантов в гене *GREB1L* рождались мертворожденные дети или,

проводился медицинский аборт в связи с выявлением тяжелых пороков развития у плода [8,13].

Подтверждено, что патогенные варианты в гене *GREB1L* со сдвигом рамки считывания, изменением сайтов сплайсинга или миссенс-вариант, который наиболее распространен, могут приводить к развитию ПГДА3, однако, следует учитывать, что перечисленные варианты являются не единственной причиной развития ПГДА3 [8, 14].

В китайском исследовании у мальчика 3 лет по результатам полноэкзомного секвенирования идентифицирован новый миссенс-вариант в гене *GREB1L* (с.4507C>T, p.R1503W), обнаруженный также у матери и бабушки пробанда, при этом у бабушки ПГДА3 сопровождалось развитием ХБП, у матери – без признаков поражения органов мочевыделительной системы. Выявленный миссенс-вариант оценен как высококонсервативный, вследствие чего может являться генетической причиной развития ПГДА3 в этой семье [8]. Считается, что миссенс-вариант в гене *GREB1L* связан с внутрисемейной экспрессивностью гена [14]. В семьях с ПГДА3 из Дании и Айовы обнаруженные гетерозиготные варианты в гене *GREB1L* характеризуются неполной пенетрантностью, также описан случай у девочки с ПГДА3 с гетерозиготным вариантом в гене *GREB1L*, выявленным *de novo* [3, 14–18].

**Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек тип 1 (АДТБП)** – это редкое генетически детерминированное заболевание, в основном вызываемое патогенными вариантами в гене *UMOD* (хромосомный локус 16p2, кодирует белок уромодулин), которые приводят к развитию семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии типа 1 (OMIM:162000), медуллярной кистозной болезни почек типа 2 (OMIM:603860) и гломерулярной кистозной болезни почек (OMIM:609886) [12]. Перечисленные состояния с 2015 года объединены в термин АДТБП-*UMOD*.

АДТБП-*UMOD* чаще выявляется среди китайских пациентов, нежели среди европейской популяции, и среди всех пациентов с ХБП встречается в 0,9 % случаев [12]. Предполагается, что наследуемые по аутосомно-доминантному типу патогенные варианты в гене *UMOD* способствуют нарушению созревания почек и интраэпителиального транспорта уромодулина, в результате чего снижается секреция этого белка в просвет канальца [12]. На ранней стадии АДТБП-*UMOD* проявляется гипоурикемической гиперурикемией (со снижением фракционной экскреции мочевой кислоты <5 %), однако, у 20 % пациентов стойкой гиперу-

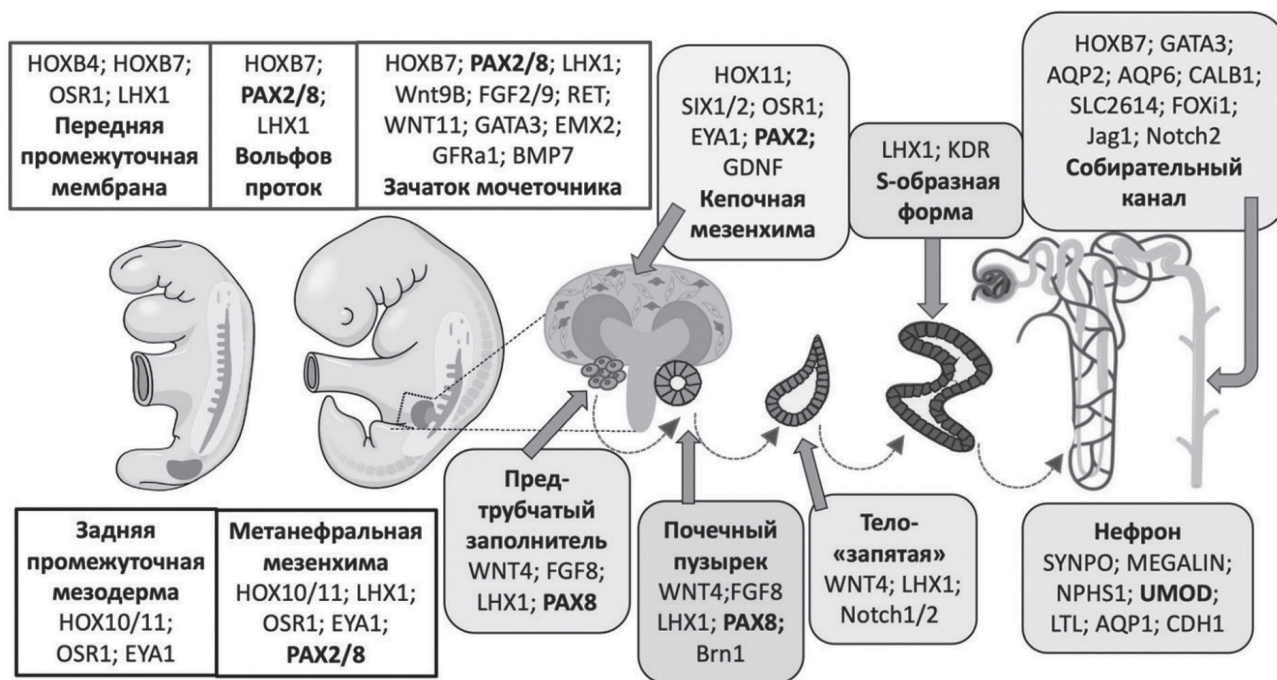


Рисунок 1. Основные гены кандидаты, участвующие в развитии САКУТ [Khoshdel Rad N., 2020] [6].

Figure 1. Major Candidate Genes Involved in CAKUT Development [Khoshdel Rad N., 2020] [6].

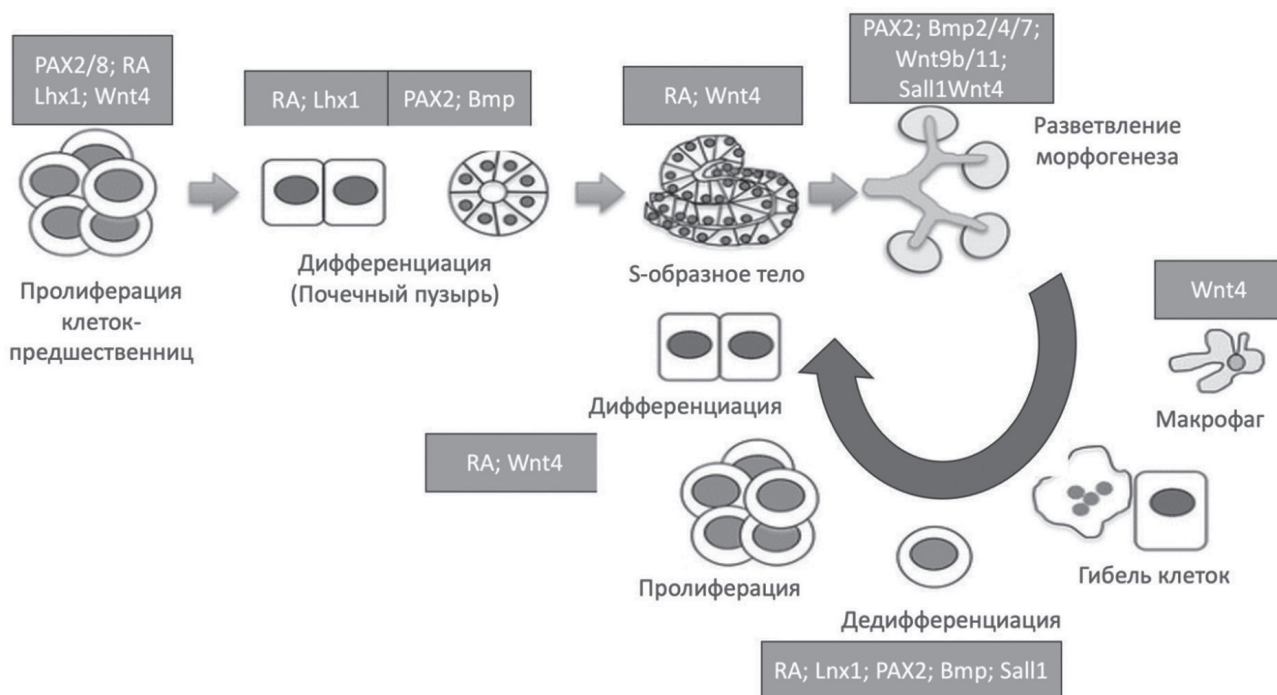


Рисунок. 2 Взаимодействие PAX2 и ретиноевой кислоты (RAR) в эмбриональном развитии почек [Cirio MC., 2014] [28].

Figure 2. Interaction between PAX2 and retinoic acid (RAR) in embryonic kidney development [Cirio MC., 2014] [28].

рикемии и тяжелой артериальной гипертензии не наблюдается. При АДТП-*UMOD* уменьшается концентрация уромодулина в моче, прогрессирует снижение почечной функции, в подростковом возрасте присоединяется суставной синдром по типу подагры с поражением большого пальца и лодыжки, при нефробиопсии обнаруживаются тубулоинтерстициальные повреждения [12, 19]. Мочевой синдром представлен в виде протеинурии

не более 500 мг/сут, «пустого» осадка (единичные эритроциты в поле зрения), никтурии и энуреза [12, 19]. Описаны случаи подагры у пациентов с патогенными вариантами в гене *UMOD*, причем среди пациентов с АДТБП-*UMOD* с нарушением концентрационной функции подагра более распространена и значительно раньше дебютирует [20]. Сокращение объема плазмы и более высокая реабсорбционная активность проксимальных

канальцев может объяснить фенотип гиперурикемии при АДТБП-*UMOD* [20]. Учитывая ранее описанное влияние гена *GREB1L* на действие *PAX2*, не исключено, что развитие тубулярных нарушений у пациентки связано не только с патогенным вариантом в гене *UMOD*, но и с мутацией в гене *GREB1L* [8].

По данным исследований R. Westland и соавт. (2013), у 21 % пациентов с односторонней почечной аплазией выявляется микроальбуминурия, а у 10 % – снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [21]. По мнению авторов, наличие односторонней почечной аплазии в сочетании с САКУТ-синдромом увеличивает риск развития терминальной почечной недостаточности [21].

СРНС занимает второе место после САКУТ-синдрома среди причин развития терминальной почечной недостаточности, при этом 30 % случаев у детей вызвано наличием генетических нарушений [22, 23]. Известно, что в развитии СРНС часто участвуют гены *NPHS1*, *PLCE1*, *NPHS2* и *SMARCAL*, а гены *UMOD*, *GREB1L* и *EP300* не входят в группы генов-кандидатов или генов, вызывающих фенотип СРНС [22, 24].

Доказано, что патогенные варианты гена *PAX2*, на который могут влиять сигнальные молекулы *RAR*, являются причиной развития НС, вторичного по отношению к фокально-сегментарному гломерулосклерозу, у взрослого населения [26]. *PAX2* – транскрипционный фактор, играющий центральную роль в раннем эмбриональном развитии почек и обеспечивающий правильную связь между зачатком мочеточника и окружающей метанефральной мезенхимой, которая эпителизируется с образованием подоцитов. Доказано, что клетки-предшественники нефрона, лишенные *PAX2*, не могут дифференцироваться в клетки нефрона, что в итоге приводит к нарушению функции клубочков (рис. 2) [25–28].

В литературе описан случай СРНС с гистологической картиной ФСГС, при котором *de novo* выявлен патогенный вариант в гене *PAX2* [26]. В когортном исследовании A. Vivante и соавт. (2019) по результатам полноэкзомного секвенирования 215 пациентов с семейной формой СРНС выявлены патогенные варианты в гене *PAX2* (5,2%), что позволило расширить фенотипический спектр гетерозиготных форм гена *PAX2*, включая аутосомно-доминантный фокально-сегментарный гломерулосклероз [26]. У всех обследованных пациентов был исключен фенотип САКУТ-синдрома и наличие патогенных вариантов, ассоциируемых со СРНС [26].

Учитывая сложные взаимодействия генов в эмбриональном развитии почек, можно предпо-

ложить, что развитие СРНС на фоне инфекционного заболевания у нашей пациентки с ПГДАЗ и АДТБП может быть обусловлено влиянием гена *GREB1L* на действие гена *PAX2*, о котором ранее не сообщалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай с тяжёлым САКУТ-синдромом в виде агенезии левой почки отличается полиморфизмом клинической картины (солитарная киста в единственной правой почке,  $\beta_2$ -микроглобулинурия, непостоянная гиперурикемия) и вариативностью вариантов генов *UMOD* и *GREB1L*, не ассоциированных с развитием СРНС. Прогрессирующее снижение экскреторной функции почек с развитием ХБП 4 ст. вероятно, обусловлено развитием СРНС на фоне АДТБП и ПГДАЗ. В настоящий момент у девочки наблюдается непостоянная незначительная гиперурикемия, однако, учитывая ранний возраст пациентки и прогрессирующую ХБП, следует помнить о риске развития подагры в более старшем возрасте. Постоянный контроль лабораторных показателей мочевой кислоты может позволить вовремя заподозрить дебют данного заболевания и своевременно начать патогенетическую терапию.

Особое внимание обращает на себя развитие СРНС, что потребовало неоднократного пересмотра результатов генетических исследований. Однако мутаций в генах, ассоциированных с развитием СРНС, в том числе, в гене *PAX2*, у пациентки не обнаружено, что с большой степенью вероятности свидетельствует о значении вирусной инфекции (ветряная оспа) в развитии СРНС у ребенка с САКУТ-синдромом.

Таким образом, САКУТ-синдром является актуальной проблемой в современной клинической практике врачей-нефрологов, педиатров, урологов и генетиков, так как является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности у детей. Большое значение имеют ранняя диагностика и правильная лечебная тактика, что позволит замедлить темпы прогрессирования ХБП.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Кутырло ИЭ, Савенкова НД. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология* 2017;21(3):18–24. doi:10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
2. Kutyrlo IE, Savenkova ND. CAKUT – syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):18–24. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
3. Wang A, Ji B, Wu F, Zhao X. Clinical Exome Sequencing Identifies a Novel Mutation of the *GREB1L* Gene in a Chinese Family with Renal Agenesis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2020. doi:10.1089/gtmb.2020.0036
3. Brophy PD, Rasmussen M, Parida M et al. A Gene Impli-

cated in Activation of Retinoic Acid Receptor Targets Is a Novel Renal Agenesis Gene in Humans. *Genetics* 2017; 207(1): 215–228. doi:10.1534/genetics.117.1125

4. Murugapopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol* 2020 May 7; 15(5):723–731. doi: 10.2215/CJN.12581019. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32188635; PMCID: PMC7269211

5. Al-Hamed MH, Sayer JA, Alsahan N et al. Novel loss of function variants in FRAS1 AND FREM2 underlie renal agenesis in consanguineous families. *Journal of Nephrology* 2020. doi: 10.1007/s40620-020-00795-0

6. Khoshdel Rad N, Aghdami N, Moghadasali R. Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Development: From the Embryo to the Kidney Organoid. *Front Cell Dev Biol* 2020 Mar 24; 8:183. doi: 10.3389/fcell.2020.00183. PMID: 32266264; PMCID: PMC7105577

7. Jordan P, Dorval G, Arrondel C et al. Targeted next-generation sequencing in a large series of fetuses with severe renal diseases. *Hum Mutat* 2022 Mar; 43(3):347–361. doi: 10.1002/humu.24324. Epub 2022 Jan 18. PMID: 3500581

8. Wu S, Wang X, Dai S, Zhang G et al. A novel missense mutation in GREB1L identified in a three-generation family with renal hypodysplasia/aplasia-3. *Orphanet J Rare Dis* 2022 Nov 12; 17(1):413. doi: 10.1186/s13023-022-02553-w. PMID: 36371238; PMCID: PMC9652819

9. Mihaly Varadi, Stephen Anyango, Mandar Deshpande et al. AlphaFold Protein Structure Database: massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Research*, Volume 50, Issue D1, 7 January 2022, Pages D439–D444; doi: 10.1093/nar/gkab1061 https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GREB1L

10. Buchert R, Schenk E, Hentrich T et al. Genome Sequencing and Transcriptome Profiling in Twins Discordant for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *J Clin Med* 2022 Sep 23; 11(19):5598. doi: 10.3390/jcm11195598. PMID: 36233463; PMCID: PMC9573672

11. Yu Y, Wang Z, Zheng Q, Li J. GREB1L overexpression correlates with prognosis and immune cell infiltration in lung adenocarcinoma. *Scientific Reports* 2021; 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-92695-x

12. Каюков ИГ, Добронравов ВА, Береснева ОН, Смирнов АВ. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. *Нефрология* 2018; 22(6):9–22. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

Kayukov IG, Dobronravov VA, Beresneva ON, Smirnov AV. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018; 22(6):9–22. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

13. Schrauwen I, Liaquat K, Schatteman I et al. Autosomal Dominantly Inherited GREB1L Variants in Individuals with Profound Sensorineural Hearing Impairment. *Genes* 2020; 11(6):687. doi: 10.3390/genes11060687

14. De Tomasi L, David P, Humbert C et al. Mutations in GREB1L Cause Bilateral Kidney Agenesis in Humans and Mice. *Am J Hum Genet* 2017 Nov 2; 101(5):803–814. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.026. PMID: 29100091; PMCID: PMC5673669

15. Jacquinet A, Boujemla B, Fasquelle C et al. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital dysplasia and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Clin Genet* 2020 Aug; 98(2):126–137. doi: 10.1111/cge.13769. Epub 2020 May 25. PMID: 32378186

16. Rasmussen M, Sunde L, Nielsen ML et al. Targeted gene sequencing and whole-exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies. *Clin Genet* 2018 Apr; 93(4):860–869. doi: 10.1111/cge.13185. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29194579

17. Sanna-Cherchi S, Khan K, Westland R et al. Exome-wide Association Study Identifies GREB1L Mutations in Congenital Kidney Malformations. *The American Journal of Human Genetics* 2017; 101(5):789–802. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.09.018

18. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update.

*Orphanet J Rare Dis* 2020; 15:214. doi: 10.1186/s13023-020-01491-9

19. Eckardt K-U, Alper SL, Antignac C et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management—A KDIGO consensus report. *Kidney International* 2015; 88(4):676–683. doi:10.1038/ki.2015.28

20. Olinger E, Hofmann P, Kidd K et al. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease due to mutations in UMOD and MUC1. *Kidney Int* 2020 Sep; 98(3): 717–731. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.038. Epub 2020 May 22. PMID: 32450155

21. Westland R, Schreuder MF, Ket JCF, van Wijk JAE. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28(7): 1844–1855. doi:10.1093/ndt/gft012

22. Warejko JK, Tan W, Daga A et al. Whole Exome Sequencing of Patients with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017; 13(1):53–62. doi:10.2215/cjn.04120417

23. Arora V, Anand K, Chander Verma I. Genetic Testing in Pediatric Kidney Disease. *Indian J Pediatr* 2020 Sep; 87(9):706–715. doi: 10.1007/s12098-020-03198-y. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32056192

24. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2020. doi:10.1007/s00467-020-04519-1

25. Stevenson M, Pagnamenta AT, Reichart S et al. Whole genome sequence analysis identifies a PAX2 mutation to establish a correct diagnosis for a syndromic form of hyperuricemia. *Am J Med Genet A* 2020 Nov; 182(11):2521–2528. doi: 10.1002/ajmg.a.61814. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32776440; PMCID: PMC7611017

26. Vivante A, Chacham OS, Shril S et al. Dominant PAX2 mutations may cause steroid-resistant nephrotic syndrome and FSGS in children. *Pediatr Nephrol* 2019 Sep; 34(9):1607–1613. doi: 10.1007/s00467-019-04256-0. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31001663; PMCID: PMC6660980

27. Yamamura Y, Furuichi K, Murakawa Y et al. Identification of candidate PAX2-regulated genes implicated in human kidney development. *Sci Rep* 2021 Apr 27; 11(1):9123. doi: 10.1038/s41598-021-88743-1. PMID: 33907292; PMCID: PMC8079710

28. Cirio MC, de Groh ED, de Caestecker MP, Davidson AJ et al. Kidney regeneration: common themes from the embryo to the adult. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 2014 Apr; 29(4):553–564. doi: 10.1007/s00467-013-2597-2. PMID: 24005792; PMCID: PMC3944192

#### Сведения об авторах:

Зайкова Наталья Михайловна, д-р мед. наук  
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отдел наследственных и приобретенных болезней почек им. М.С. Игнатовой. Тел.: (964) 5299049; E-mail: nataliazaikova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8166-2449

Михалкова Дарья Юрьевна  
119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра детских болезней. Тел.: (495) 6229771; E-mail: darmymed@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7237-3178

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук  
125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский

клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отдел наследственных и приобретённых болезней почек им. М.С. Игнатовой, руководитель отдела Тел.: (916) 6343453; E-mail: vdlin@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

Младший научный сотрудник Смирнова Анна Викторовна 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, лаборатория клинической геномики и биоинформатики. Тел.: (999) 8082045. E-mail: dudko.a@pedklin.ru. ORCID: 0000-0001-9030-3192

#### About the authors:

Natalia M. Zaikova MD, PhD, DMedSci  
125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2; Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. acad. Yu.E. Veltishchev Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after M. S. Ignatova. Phone: (964) 5299049; E-mail: nataliazaikova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8166-2449

Clinical resident Daria Yu. Mikhalkova MD  
119992, Moscow, 8-2, st. Trubetskaya, Clinical Institute of Children's Health. N.F. Filatov, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Children's Diseases, Phone: (495) 6229771; E-mail: darmymed@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7237-3178

Prof. Vladimir V. Dlin MD, PhD, DMedSci

125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2; Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. acad. Yu.E. Veltishchev Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases named after M.S. Ignatova Head of the Department. Phone: (916) 6343453; E-mail: vdlin@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

Junior researcher Smirnova Anna V.

125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2; Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. acad. Yu.E. Veltishchev Russian National Research Medical University. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Lab of clinical genomics and bioinformatics., Phone: (999) 8082045. E-mail: dudko.a@pedklin.ru. ORCID: 0000-0001-9030-3192

**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 08.02.2023;  
одобрена после рецензирования 10.06.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 08.02.2023;  
approved after reviewing 10.06.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

## НЕКРОЛОГ

## OBITUARY

© Коллектив авторов, 2023  
УДК 616.61(092)Массри

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-109-110

EDN: SQXUID

### ПРОФЕССОР ШАУЛЬ ГУРДЖИ МАССРИ

Для цитирования: Профессор Шауль Гурджи Массри. *Нефрология* 2023;27(4):109-110. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-109-110. EDN:SQXUID

### PROFESSOR SHAUL GOURGI MASSRY

For citation: Professor Shaul Gourgi Massry. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):109-110. (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-109-110. EDN: SQXUID

В возрасте 92 лет ушел из жизни один из лидеров современной нефрологии – Шауль Г. Массри, доктор медицинских наук, почетный профессор медицины, физиологии и биофизики в Медицинской школе Кека Университета Южной Калифорнии.

Он родился 30 ноября 1930 года в Басре, Ирак, в семье Гурджи и Ализы Массри, он был старшим из их троих детей. Это был период тяжелой политической и экономической нестабильности страны. Отец Шауля умер, когда Шаулю было всего 4 года, и он по сути стал старшим мужчиной в семье. Ранний суровый жизненный опыт помог ему выработать такие важные для ученого качества, как стойкость, находчивость, амбициозность, умение решать сложные проблемы. Шауль закончил медицинскую школу в Багдаде, затем Медицинскую школу Университета Хадасса в Иерусалиме (Израиль). Интернатуру и ординатуру он проходил в медицинском центре Бейлинсона (г. Петах-Тиква, Израиль), затем в течение 6 лет работал врачом в районе с недостаточным медицинским обслуживанием в Содоме на берегу Мертвого моря и пустыне Негев. В этот же период накопления личного врачебного опыта в довольно трудных и специфических условиях он начал серию научных исследований, касающихся влияний жаркого сухого климата пустыни на состав крови, экскрецию электролитов, адаптационные возможности кардиореспираторной системы, эффективность регулярных физических тренировок.

В 1965 году доктор Массри получил двухлетнюю исследовательскую стипендию в области нефрологии и переехал в США. Сначала он стажировался в Медицинском Центре Джорджтаунского Университета (Вашингтон, округ Колумбия)



под руководством Джорджа Шрайнера, одного из ведущих в то время нефрологов США. Затем продолжил работу под руководством еще одного из известнейших нефрологов – Чарльза Климана в Медицинском центре Седарс-Синай (Лос-Анджелес, США). Его научные интересы в тот период были весьма обширны и посвящены минеральному и электролитному обмену при уремии. Затем он сконцентрировался на метаболизме кальция, фосфора и паратиреоидного гормона при почечной недостаточности. Практически он одним из первых доказал, что при снижении экскреторной функции почек паратиреоидный гормон становится уремическим токсином.

С 1974 по 1999 год Шауль занимал должность заведующего отделением нефрологии в Университете Южной Калифорнии (г. Лос-Анджелес, США). Здесь он приступил к большой серии трансляционных клинических исследований, которые внесли значительный вклад в разработку патогенеза нефропатий. За свою 60-летнюю ис-

следовательскую карьеру Шауль опубликовал около 800 статей в научных и медицинских журналах. В частности, его статья, опубликованная в нашем журнале (Массри Ш. Клинические и рентгенографические проявления почечной остеодистрофии. *Нефрология* 1999;3(1):105–110. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-1999-3-1-105-110>), в свое время вызвала очень большой интерес и не только у нефрологов.

Он был одним из организаторов более 30 научных симпозиумов, автором или соредактором многих монографий, включая один из лучших учебников по нефрологии, который он редактировал совместно с Ричардом Глассоком.

Опыт Шауля в области науки и медицины и высокая продуктивность его исследовательской группы принесли ему международную известность. Несмотря на это, он активно способствовал карьере не только своих собственных стажеров и профессиональных партнеров в США, но и многих талантливых ученых по всему миру. Это было особенно важно в годы становления нефрологии, когда доктор Массри, как выдающийся нефролог, взял на себя руководство в предоставлении рекомендаций и образовательной поддержки начинающим нефрологам как в развивающихся, так и развитых странах мира.

Шауль играл центральную роль во многих научных и профессиональных международных встречах. Признание его необычайно творческого и продуктивного вклада в качестве ученого, преподавателя, сотрудника, друга и советника привело к тому, что он получил множество престижных наград, которые включают 14 степеней почетного доктора, 11 избраний в почетные члены зарубежных медицинских или нефрологических обществ, 7 выборов в иностранные академии или коллегии врачей, а также бесчисленные награды и престижные призы от многих стран и академических и профессиональных обществ. Доктор Массри был

избран президентом Национального почечного фонда (США), Американского общества биохимии почек и метаболизма, Международного общества питания и метаболизма при заболеваниях почек, Международной ассоциации истории нефрологии и Международного общества уремии токсичности. Он участвовал во многих научных и профессиональных консультативных комитетах, а также в сессиях по изучению исследовательских грантов Национального института здравоохранения и Администрации ветеранов США.

В возрасте 65 лет он создал фонд Мейры и Шауля Массри. Этот фонд выполняет несколько функций. Он регулярно присуждает премию Массри ученым, совершившим фундаментальные открытия в области биологии или медицины. О влиянии этих премий можно судить по тому факту, что за 26 лет ее существования премия Массри стала одной из международно признанных и престижных премий в области науки и медицины. 22 ученых, удостоенных премии Массри, в дальнейшем стали лауреатами Нобелевской премии. Фонд Массри также спонсирует ежегодную должность приглашенного профессора по нефрологии в районе большого Лос-Анджелеса и предоставляет исследовательские стипендии студентам-медикам в Университете Южной Калифорнии. Большая заслуга в личном и профессиональном успехе Шауля принадлежит его жене Мейре, с которой он прожил 62 года и которая управляла их домом, воспитала четверых детей (двое из них успешные врачи и двое успешные юристы).

Редакция журнала «Нефрология» выражает глубокое соболезнование близким, коллегам и всем, знавшим профессора Шауля Массри.

Статья поступила в редакцию 05.09.2023;  
одобрена после рецензирования 10.10.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 05.09.2023;  
approved after reviewing 10.10.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

## ПРОФЕССОР ДЖОН СТЮАРТ КЭМЕРОН

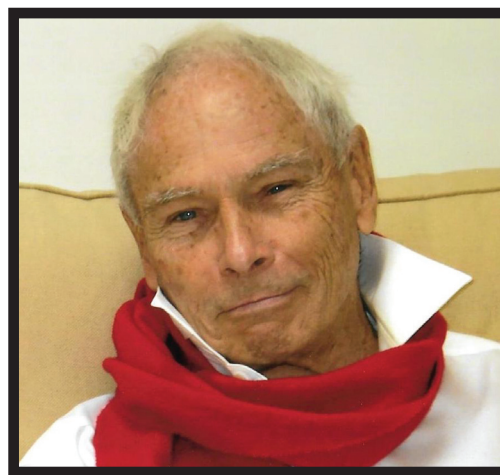
Для цитирования: Профессор Джон Стюарт Кэмерон. *Нефрология* 2023;27(4):111-112. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-111-112. EDN: TGZNTM

## PROFESSOR JOHN STEWART CAMERON

For citation: Professor John Stewart Cameron. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):111-112. (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-111-112. EDN: TGZNTM

2023 год стал «годом потерь» для мировой нефрологии. В возрасте 89 лет ушел из жизни один из отцов-основателей современной нефрологии Джон Стюарт Кэмерон. Он родился в Абердине (Северная Шотландия, Великобритания), где его отец служил матросом торгового флота, а мать – секретарем. Когда юноше исполнилось 12 лет, семья переехала в Лондон (Великобритания), где его отец нашел работу на старейшей британской киностудии Ealing Studios. Кэмерон закончил среднюю школу в пригороде Лондона, Илинге (где киностудия располагалась). В этот период обратили внимание на то, что он (как и его отец) прекрасно рисует. Поэтому какое-то время Джон думал о продолжении учебы в художественной школе. Однако прагматизм взял верх, и в качестве будущей профессии на семейном совете была выбрана медицина. Он мечтал вернуться на малую родину – в Шотландию, в Абердинский университет, но существовавшие в то время различия в школьных программах делали это весьма затруднительным, и в 1953 году Джон поступил в медицинскую школу больницы Гая в Саутворке (в настоящее время Лондонская школа медицины и стоматологии Королевского колледжа в больницах Гая Королевского колледжа и Святого Томаса). Кстати, в этой же медицинской школе учился в свое время и Ричард Брайт.

После получения в 1959 г. степени бакалавра в области физиологии с отличием 1-го класса и диплома врача-исследователя он не определился с тем, в какой области медицины будет специализироваться далее. Поэтому начал работать в больнице Гая, изучая сахарный диабет под руководством барона лорда Джон Баттерфилда, профессора экспериментальной медицины. Кроме того, он вместе с Джоном Траунсом приступил к созданию нефрологического отделения, обладавшего, в том



числе, аппаратом для проведения острого гемодиализа. Далее Джон получил стипендию Фулбрайта для специализации в области нефрологии в Корнельском университете (Нью-Йорк, США).

Он вернулся в Лондон в 1963 году в качестве лектора на медицинский факультет медицинской школы Гая и написал докторскую диссертацию о проницаемости клубочков для белков при нефротическом синдроме, основанную на материале, набранном в США. Практически с того времени вся его деятельность связана с медицинской школой Гая. С 1967 года он был старшим преподавателем, с 1974 г. – профессором нефрологии, а с 1975 года – директором лабораторий клинических исследований. Доктор Стюарт занимал обе эти должности до выхода на пенсию.

В 1966 году совместно с Джоном Траунсом при финансировании Министерства здравоохранения он возглавил нескольких пилотных проектов по развертыванию сети отделений диализа в Великобритании. С самого начала понимая, что программа хронического диализа сама по себе сопряжена с риском неустойчивого роста, поскольку все

больше и больше пациентов начинают лечение, он понял, что идеальной стратегией было бы параллельно разрабатывать программу трансплантации почки. Конечно, в первую очередь его усилия были направлены на организацию мощной нефрологической службы в Альма-матер – медицинской школе Гая. В результате вместе с Чисхолмом Оггом было создано одно из первых отделений в мире, были представлены все аспекты нефрологической помощи, включая программный диализ и трансплантацию.

Отделение вскоре приобрело международную репутацию за выдающиеся достижения в области нефрологической помощи пациентам из разных стран мира, глубоких исследований и прекрасной организации обучения молодых врачей (международный проект). Кэмерон и Огг сыграли важную роль в развитии детской нефрологии в медицинской школе Гая, также включая диализ и трансплантацию.

Отличительной чертой подразделения, в котором работал доктор Кэмерон, был акцент на командную работу с медсестрами, диетологами, техническими специалистами и многими другими, кто внес свой вклад в лечение заболеваний почек. Многопрофильная команда, которую он создал, работала на принципах взаимного уважения и поддержки; это стало нормой в лечении почек, но в то время было в высшей степени инновационным. По сути это был пример того, что теперь, более 50 лет спустя, вдруг стали называть инновационным междисциплинарным командным подходом и персонализационной медициной.

Следуя традициям Ричарда Брайта, он восстановил важность продольных продолжительных исследований лично наблюдаемых пациентов, что сделало его лидером в изучении естественного течения гломерулопатий. Он внес выдающийся вклад в лечение наиболее тяжелых форм гломерулопатий, а также в трансплантацию почки взрослым и детям. Кроме того, являлся мировым

авторитетом в области истории нефрологии. Его опубликованные результаты были впечатляющими: двенадцать монографий, более ста глав в руководствах по нефрологии и более 450 статей в ведущих научных журналах. Он был одним из редакторов-основателей Оксфордского учебника клинической нефрологии – настольной книги для любого нефролога.

Еще в начале своей карьеры консультанта он был видным специалистом как в клинической, так и в академической сфере в новых областях нефрологии, диализа и трансплантации почек, и занимал многие руководящие должности на региональном и национальном уровнях, включая пост президента Британской ассоциации почек (1995–1998 гг.). Его замечательные навыки и качества вскоре позволили доктору Кэмерону стать президентом Европейского общества детской нефрологии (1975 г.), Европейской ассоциации диализа и трансплантации (1984–1987 гг.) и Международного общества нефрологов (1993–1995 гг.).

Однако, несмотря на блестящие достижения, он был вынужден досрочно уйти с клинической и академической работы из-за осложнений после срочной операции на сердце. Остаток жизни он провел в графстве Камбрия (Великобритания), где, несмотря на преследовавшие его проблемы со здоровьем, продолжал энергично писать по всему спектру своих нефрологических интересов.

В 1998 году Кэмерон был удостоен звания кавалера Ордена Британской Империи «за служение нефрологии».

Редакция журнала «Нефрология» выражает глубокое соболезнование близким, коллегам и всем, знавшим профессора Джона Стюарта Кэмерона.

Статья поступила в редакцию 01.10.2023;  
одобрена после рецензирования 10.10.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 01.10.2023;  
approved after reviewing; 10.10.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.

## УКАЗАТЕЛИ

## INDEXES

# СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 27 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2023 Г.

### I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Бельских А.Н., Марухов А.В., Конакова И.Н., Захаров М.В., Чубченко Н.В. Парадигмы нефрологии мегаполиса в меняющемся мире: состояние, проблемы и перспективы развития нефрологической службы Санкт-Петербурга. №1, с. 9.

2. Сяо Ли-Ли, Шах Кавья М., Лью Адриан, Абделлатиф Дина, Балдуччи Алессандро, Харис Агнес, Кумарасвами Лата А., Лиакопулос Василиос, Луи Сиу-Фай, Уласи Ифеома, Лэнгхэм Робин Г. Здоровье почек для всех: готовность к неожиданному в оказании поддержки уязвимым. №2, с. 12.

### II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

3. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) при заболеваниях почек: роль в патогенезе и возможности НВЛ-регулирующей терапии. №4, с. 22.

4. Амирян М.О., Левиашивили Ж.Г., Савенкова Н.Д. Первичная гипероксалурия I, II, III типов у детей (обзор литературы). №1, с. 18.

5. Борискина О.Л., Цыган В.Н., Румянцев А.Ш., Яковенко А.А. Роль конечных продуктов гликирования в развитии саркопении у пациентов с ХБП. №4, с. 43.

6. Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Диагностика, мониторинг и лечение артериальной гипертензии у детей. №1, с. 31.

7. Куницкая Н.А., Арьев А.Л., Кулаева Н.Н. Роль мочевой кислоты в развитии воспаления при заболеваниях почек. №2, с. 39.

8. Литвинов А.С., Кухтина А.А., Кузнецова Ю.В., Хатамаджиян В.В., Рябоконова Т.Ю. Дефицит тестостерона у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и клиническое значение (обзор литературы). №3, с. 11.

9. Райкевич-Ляховская О.В., Сукало А.В., Байко С.В. Проблемные вопросы оптимизации перевода реципиентов почечного трансплантата из детской во взрослую службу здравоохранения (обзор литературы). №2, с. 21.

10. Савенкова Н.Д., Левиашивили Ж.Г., Барсукова В.Н. Клинические фенотипы и варианты мутаций гена *ALPL* у детей с гипофосфатазией, заместительная ферментная терапия препаратом Асфотаза альфа: данные литературы и клинического наблюдения. №4, с. 11.

11. Степанова А.А., Савенкова Н.Д. Вторичный АА-амилоидоз у педиатрических и взрослых пациентов: классификация, этиология, патогенез, диагностика, лечение. №3, с. 23.

12. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Мазуренко С.О., Воловникова В.А., Иванов Н.В., Смирнов В.В., Василькова О.Н. Урологические нарушения при адренолейкодистрофии / адреномиелонеуропатии. №4, с. 34.

13. Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Нервная система и почки. Перекрестные механизмы взаимодействия в норме и при патологии. №2, с. 29.

### III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

#### Клинические исследования

14. Singh Gyanendra, Naik Bitan, Singh Usha, Modi Anjali, Dave Rushang. Renal biopsy pattern in diabetes mellitus patients and their correlation with clinical parameters. №3, с. 53.

15. Баринев Э.Ф., Григорян Х.В., Малинин Ю.Ю. Влияние блокатора  $\alpha_1$ -адренорецептора на механизмы элиминации мелких конкрементов из средней трети мочеточника. №1, с. 61.

16. Виноградов А.А., Чеботарева Н.В., Бугрова А.Е., Бржозовский А.Г., Краснова Т.Н., Моисеев С.В., Кононихин А.С. Особенности протеомного профиля мочи у больных с первичными подоцитопатиями. №1, с. 41.

17. 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. №3, с. 68.

18. Клочкова Н.Н., Лысенко М.А., Зельтень-Абрамов Е.М., Маркова Т.Н., Потешкина Н.Г., Белафина Н.И., Кондрашкина С.В. Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии и сахарным диабетом 2 типа. №4, с. 64.

19. Комиссаров К.С., Нижегородова Д.Б., Минченко Е.И., Пилотович В.С., Зафранская М.М. Роль сыровороточного иммуноглобулина Е у пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией. №2, с. 47.

20. Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш., Хасун М.Х., Лукичев Б.Г., Лебедева Э.Б., Григорян Е.В., Кулаева Н.Н. Физическая работоспособность пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии и ишемической болезнью сердца. №1, с. 78.

21. Мазуренко С.О., Накатис Я.А., Мазуренко О.Г., Васильев А.Н., Енькин А.А., Старосельский К.Г., Самохвалова Н.А., Семенова Т.С., Грузманов А.К. Денситометрическое обоснование диагноза остеопороз у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии. №1, с. 69.

22. Мамбетова А.М., Хутуева М.Х., Тхабисимова И.К. Выраженность кальцификации стенки аорты и клапанов сердца и факторы системного воспаления при хронической болезни почек 5Д стадии. №1, с. 86.

23. Махиева А.Т., Мамбетова А.М. Роль склеростина в формировании сердечно-сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С5Д. №2, с. 78.

24. 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? №3, с. 44.

25. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Астанин А., Юсупова Т.Ф., Юсупов Ф.А. Роль бета-2-микроглобулина при хронической болезни почек. №3, с. 76.

26. Ныркова П.А., Савенкова Н.Д. Длительность ремиссии стероидозависимого нефротического синдрома после терапии циклоспорином и микофенолатом натрия у детей, имеющих и не имеющих клинические проявления аллергии. №2, с. 57.

27. 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. №3, с. 32.

28. Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Саликова С.П., Щербаков Е.В., Бессонов Д.Е., Дорожук К.С. Структура патологии желудочно-кишечного тракта больных, получающих лечение программным гемодиализом. №4, с. 52.

29. Рюмина Н.И., Зюбанова И.В., Фальковская А.Ю., Гусакова А.М., Усов В.Ю., Завадовский К.В. МРТ-фенотип структурных изменений почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: корреляции с функциональными маркерами. №3, с. 59.

30. Савельева Н.Ю., Гапон Л.И., Микова Е.В., Жержова А.Ю. Экскреторная функция почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией после проведения процедуры радиочастотной денервации почек в условиях трехлетнего наблюдения. №2, с. 91.

31. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Петров Ю.А. Роль стрессовых реакций в генезе нарушений менструального цикла при рецидивирующих инфекциях мочевого тракта у несовершеннолетних. №2, с. 85.

32. Чемоданова Д.А., Виноградов А.А., Цао Вэньцзин, Краснова Т.Н., Чеботарева Н.В. Концентрация интерлейкина-17 в крови и моче у больных с хроническим гломерулонефритом. №2, с. 72.

33. Шишкин А.Н., Князева А.И. Особенности внутрипочечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19. №4, с. 78.

34. Ягмуров О.Д., Исаков В.Д. Структура выявляемых заболеваний почек по результатам судебно-медицинских исследований трупов. №2, с. 98.

35. Ягупова Т.А., Курочкина О.Н., Минченкова О.А., Севальнева Ю.И., Бубнова П.А., Соколов А.В., Вишневский К.А. Селамерекс: практика применения в регионе и перспективы оптимизации терапии. №1, с. 48.

36. Яковенко А.А., Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш. Роль интерлейкина-6 в патогенезе белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. №2, с. 66.

#### IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

##### Экспериментальные исследования

37. Дзгоев С.Г. Моделирование ревматоидного артрита

сопровождается изменением кортико-папиллярного соотношения гиалуронидазной активности почек. №3, с. 86.

38. Зверев Я.Ф., Мотин Ю.Г., Мазко О.Н., Мозгунова Н.А., Мотина Н.В. Особенности развития экспериментальной нефропатии у крыс при применении доксорубина. №2, с. 102.

39. Хасун М.Х., Румянцев А.Ш., Береснева О.Н., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Ситовский В.Г. Модель функциональных нарушений у крыс при нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  почек в сравнении с высокосолевого диеты. №4, с. 86.

#### V. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

40. Зайкова Н.М., Михалкова Д.Ю., Длин В.В., Смирнова А.В. Развитие стероидрезистентного нефротического синдрома у ребёнка с САКУТ-синдромом. №4, с. 100.

41. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Бобкова А.О., Димитрева А.Е., Урумова М.М. Применение дапаглифлозина у коморбидного пациента: новые возможности. №2, с. 109.

42. Савенкова Н.Д., Иванов Д.О., Любимова О.В., Барсукова В.Н., Панков Е.А., Федотова Е.П., Дмитриева Е.М. Применение препарата «Элизария»–биоаналога оригинального экулизумаба при атипичном гемолитико-уремическом синдроме вследствие мутации гена C3 у детей: клиническое наблюдение и обзор литературы. №1, с. 92.

43. Супрунович К.С., Палтышев И.А., Захаренко А.А., Добронравов В.А. Онконефрология: острая болезнь почек после превентивной илеостомии у пациента с колоректальным раком. №1, с. 102.

#### VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

44. Морозов С.Л., Длин В.В. Проблема фокально-сегментарного гломерулосклероза при первичном гломерулонефрите. №1, с. 108.

45. Суботялов М.А. Предпосылки, становление и развитие нефрологии (краткий обзор литературы). №4, с. 92.

46. Ягмуров О.Д., Исаков В.Д., Яковенко О., Гончар Д.Г., Самсонова А.Д. Выявляемость повреждений почек у живых лиц и их судебно-медицинская оценка. №3, с. 92.

#### VII. ЮБИЛЕИ

47. Академик Юрий Викторович Наточин (к 90-летию со дня рождения). №1, с. 115.

48. К 60-летию со дня рождения профессора Владимира Александровича Добронравова. №3, с. 97.

#### VIII. НЕКРОЛОГ

49. Ирина Константиновна Клемина. №3, с. 99.

50. Профессор Джон Стюарт Кэмерон. №4, с. 111.

51. Профессор Шауль Гурджи Массри. №4, с. 109.

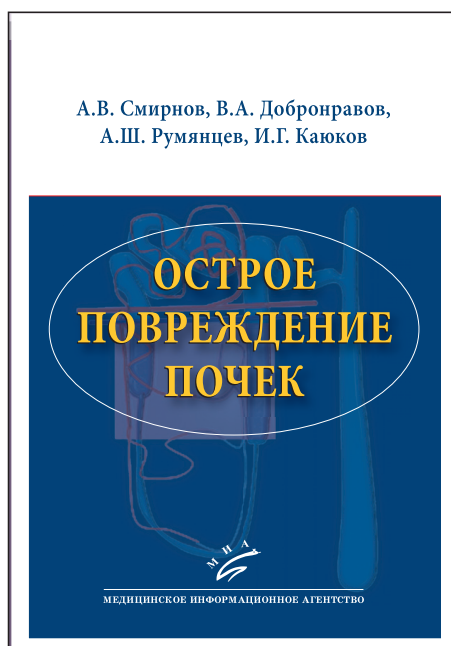
#### IX. УКАЗАТЕЛИ

52. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 27 журнала «Нефрология» в 2023 г. №4, с. 113.

53. Именной указатель. №4, с. 115.

## ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на порядковый указатель)

- Абделлатиф Дина 2  
Абдурахманов Д.Т. 24  
Айтбаев К.А. 3? 25  
Амирян М.О. 4  
Арутюнян А.В. 27  
Арьев А.Л. 7  
Астанин П.А. 25
- Байко С.В. 9  
Балдуччи Алессандро 2  
Баринев Э.Ф. 15  
Барсукова В.Н. 10, 42  
Белавина Н.И. 18  
Бельских А.Н. 1  
Береснева О.Н. 39  
Бессонов Д.Е. 28  
Бобкова А.О. 41  
Борискина О.Л. 5  
Бржозовский А.Г. 16  
Бубнова П.А. 35  
Бугрова А.Е. 16
- Васильев А.Н. 21  
Василькова О.Н. 12  
Виноградов А.А. 16, 32  
Вишневский К.А. 35  
Волков А.В. 24  
Воловникова В.А. 12
- Гапон Л.И. 30  
Голоева В.Г. 17  
Гончар Д.Г. 46  
Григорян Е.В. 20  
Григорян Х.В. 15  
Грузманов А.К. 21  
Гусакова А.М. 29  
Гусалов А.А. 17
- Джон Стюарт Кэмерон  
(о нем) 50  
Дзгоев С.Г. 37  
Дзгоева Ф.У. 17  
Димитрева А.Е. 41  
Длин В.В. 40, 44  
Дмитриева Е.М. 42  
Добронравов В.А. 43, 48  
(о нем)  
Дорошук К.С. 28
- Елисеев М.С. 41  
Енькин А.А. 21
- Жержова А.Ю. 30
- Завадовский К.В. 29
- Зайкова Н.М. 40  
Зафранская М.М. 19  
Захаренко А.А. 43  
Захаров М.В. 1  
Зверев Я.Ф. 38  
Зелтынь-Абрамов Е.М. 18  
Зюбанова И.В. 29
- Иванов Д.О. 42  
Иванов Н.В. 12  
Иванова Г.Т. 39  
Икоева З.Р. 17  
Исаков В.Д. 34, 46  
Исканова Г.Х. 6  
Исраилова Н.А. 6
- Каримджанов И.А. 6  
Клемина И.К. (о ней) 49  
Клочкова Н.Н. 18  
Князева А.И. 33  
Козловская (Лысенко) Л.В.  
24  
Комиссаров К.С. 19  
Конакова И.Н. 1  
Кондрашкина С.В. 18  
Кононихин А.С. 16  
Коростелева Н.Ю. 20  
Краснова Т.Н. 16, 32  
Кузнецова Ю.В. 8  
Кулаева Н.Н. 7, 20  
Кумарасвами Лата А. 2  
Куницкая Н.А. 7  
Куручкина О.Н. 35  
Кухтина А.А. 8
- Лаврищева Ю.В. 36  
Лебедева Э.Б. 20  
Левиашвили Ж.Г. 4, 10  
Летифов Г.М. 31  
Лиакопулос Василиос 2  
Литвинов А.С. 8  
Луи Сиу-Фай 2  
Лукичев Б.Г. 20  
Лысенко М.А. 18  
Лью Адриан 2  
Лэнгхэм Робин Г. 2  
Любимова О.В. 42
- Мазко О.Н. 38  
Мазуренко О.Г. 21  
Мазуренко С.О. 12, 21  
Малинин Ю.Ю. 15  
Мамбетова А.М. 22, 23  
Маркова Т.Н. 18  
Мартынов А.В. 27
- Марухов А.В. 1  
Махиева А.Т. 23  
Микова Е.В. 30  
Милованова Л.Ю. 24  
Милованова С.Ю. 24  
Минченко Е.И. 19  
Минченкова О.А. 35  
Михалкова Д.Ю. 40  
Мозгунова Н.А. 38  
Моисеев С.В. 16  
Морозов С.Л. 44  
Мотин Ю.Г. 38  
Мотина Н.В. 38  
Муркамилов И.Т. 3, 25  
Муркамилова Ж.А. 3, 25
- Накатис Я.А. 21  
Наточин Ю.В. (о нем) 47  
Нижегородова Д.Б. 19  
Ныркова П.А. 26
- Палтышев И.А. 43  
Паневин Т.С. 41  
Панков Е.А. 42  
Парастаева М.М. 39  
Петров Ю.А. 31  
Пилотович В.С. 19  
Пискунов Д.П. 27  
Потешкина Н.Г. 18  
Пушкин А.С. 27  
Пчелин И.Ю. 12  
Пятченков М.О. 28
- Райкевич-Ляховская О.В. 9  
Ремизов О.В. 17  
Рошковская А.А. 27  
Румянцев А.Ш. 5, 20, 28,  
36, 39  
Рюмина Н.И. 29  
Рябоконева Т.Ю. 8
- Савельева Н.Ю. 30  
Савенкова Н.Д. 4, 10, 11,  
26, 42  
Саликова С.П. 28  
Самохвалова Н.А. 21  
Самсонова А.Д. 46  
Севальнева Ю.И. 35  
Семенова Т.С. 21  
Сиповский В.Г. 39  
Смирнов В.В. 12  
Смирнова А.В. 40  
Соколов А.В. 35  
Старосельский К.Г. 21  
Степанова А.А. 11
- Суботялов М.А. 45  
Сукало А.В. 9  
Супрунович К.С. 43  
Сяо Ли-Ли 2
- Таранова М.В. 24  
Тхабисимова И.К. 22
- Уласи Ифеома 2  
Урумова М.М. 41  
Усов В.Ю. 29
- Фальковская А.Ю. 29  
Федотова Е.П. 42  
Фомин В.В. 3, 25
- Харис Агнес 2  
Хасун М.Х. 20, 39  
Хатламаджиян В.В. 8  
Худякова Н.В. 12  
Хутеева М.Х. 22
- Цао Вэньцзин 32  
Цыган В.Н. 5
- Чеботарева Н.В. 16, 32  
Чеботарева Ю.Ю. 31  
Чемоданова Д.А. 32  
Чубченко Н.В. 1
- Шауль Гурджи Массри (о  
нем) 51  
Шах Кавья М. 2  
Шишкин А.Н. 12, 33
- Щербаков Е.В. 28
- Эмануэль В.Л. 27  
Эмануэль В.С. 27
- Юлдашев А.А. 13  
Юсупов Ф.А. 3, 13, 25  
Юсупова Т.Ф. 25
- Ягмуров О.Д. 34, 46  
Ягупова Т.А. 35  
Яковенко А.А. 5, 36  
Яковенко О.О. 46  
Яковлева А.В. 27
- Dave Rushang 14  
Modi Anjali 14  
Naik Bitan 14  
Singh Gyanendra 14  
Singh Usha 14



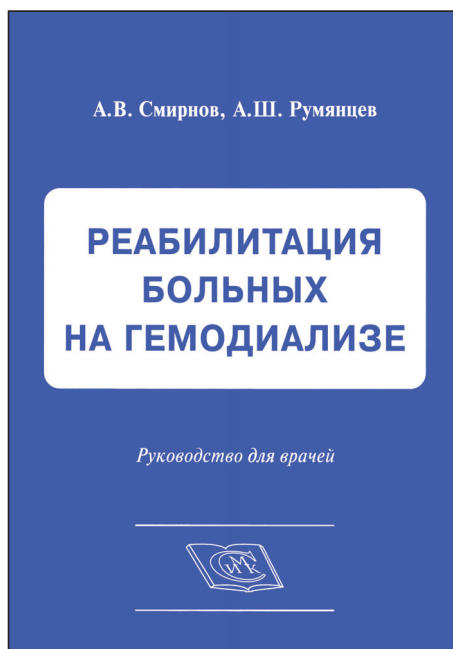
|                 |                                                                                                  |    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Глава 1.</b> | <b>Концепция, классификации, эпидемиология 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. Предиктивная 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 предиктивной<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. Семиологическая 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>                                                                                                                | <b>8</b>  |
| <b>Предисловие.....</b>                                                                                                                        | <b>9</b>  |
| <b>Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....</b>   | <b>11</b> |
| 1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев) .....                                                      | 19        |
| 1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов) .....                                       | 19        |
| <b>Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности .....</b> | <b>44</b> |
| 2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....                                                           | 44        |
| 2.1.1. Виды нарушений функций организма человека .....                                                                                         | 44        |
| 2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности .....                                                                                              | 45        |
| 2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева) .....                                           | 47        |
| Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3 .....                                                                                                       | 73        |
| <b>Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного .....</b>                                           | <b>91</b> |
| 3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев) .....                         | 91        |
| 3.1.1. Диетическая оценка .....                                                                                                                | 92        |
| 3.1.2. Субъективная глобальная оценка .....                                                                                                    | 95        |
| 3.1.3. Функциональные тесты .....                                                                                                              | 97        |
| 3.1.4. Лабораторная оценка .....                                                                                                               | 97        |
| 3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....                                                                            | 99        |
| 3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....  | 106       |

|                                                                                                                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом .....                                                                                   | 111        |
| А. Потребление белка.....                                                                                                                                                                                       | 111        |
| Б. Калорийность диеты .....                                                                                                                                                                                     | 112        |
| В. Потребления основных минералов .....                                                                                                                                                                         | 113        |
| 3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....                                                                                                                                                   | 115        |
| 3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский) .....                                                                                                                                                          | 117        |
| <b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>                                                                                                                                               | <b>125</b> |
| 4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....                                                                                        | 126        |
| 4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев)..... | 135        |
| 4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....                                                                                                                             | 135        |
| 4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....                                                                                                                              | 139        |
| 4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы .....                                                                                                                  | 146        |
| 4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга .....                                                                                                                               | 149        |
| 4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга .....                                                                                                                                  | 151        |
| 4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....                                                                                         | 153        |
| 4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....                                                                                                                                     | 158        |
| 4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....                                                                                                                                            | 159        |
| 4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....                                                                                                                                            | 161        |
| 4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой .....                                                                                                                                               | 169        |
| 4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок .....                                                                                                                        | 174        |
| 4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....                                                                                                                              | 176        |
| Приложения .....                                                                                                                                                                                                | 188        |
| Примерный комплекс упражнений I двигательного режима .....                                                                                                                                                      | 188        |
| Примерный комплекс упражнений II двигательного режима .....                                                                                                                                                     | 189        |
| Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....                                                                                                                                                     | 190        |
| 4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....                                                                                                                    | 192        |
| 4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....                                                                                              | 195        |
| Приложения .....                                                                                                                                                                                                | 198        |
| Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д .....                                                                                                  | 198        |
| Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....                                                                                                            | 203        |
| Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД .....                                                                                             | 203        |
| Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД .....                                                                                            | 204        |

# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2022 года в связи с появлением ГОСТа Р 7.0.7–2021 в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед загрузкой файлов статьи на сайт журнала «Нефрология» просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, рассматриваться не будут.

Для удобства Вашей работы на нашем сайте 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 договоренности, касающиеся неэксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

#### Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА  
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору  
журнала «Нефрология»  
профессору А.Ш. Румянцеву

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения