

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ ХБП
Dyslipidemia in CKD

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ
Urinary tract infections in children

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И САКУТ СИНДРОМ
Arterial hypertension and SAKUT syndrome

ОЖИРЕНИЕ И ХБП
Obesity and CKD

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ ПРИ ЗПТ
Variability of glycemia in RRT

ОПП В КАРДИОЛОГИИ
AKI in cardiology

ГЛОМЕРУЛОПАТИИ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПОЧЕК
Glomerulopathy in renal neoplasms

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Experimental studies

1

2024 ТОМ 28
VOL. 28

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 • 2024

Volume 28 • № 1 • 2024

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. ВАТАЗИН (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 18.01.2024. Подписан в печать 04.03.2024.
Формат бумаги 60x90 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, 2024

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. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ**

| № п/п | Название цикла                                                                            | Вид обучения | Специальности                                                                                                                                                                      | Дата проведения цикла (начало–окончание) | Количество слушателей (план) | Продолжительность обучения |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1     | «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016                            | ПК           | Терапия                                                                                                                                                                            | 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. Есяян

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

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

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ***Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 4 раза в год.

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

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

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

Оформить подписку на территории РФ можно следующими способами:

На сайтах [pressa-rf.ru](http://pressa-rf.ru) или [akc.ru](http://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](mailto:public@akc.ru) или [govorkova@akc.ru](mailto:govorkova@akc.ru), указав в заявке: индекс, наименование издания и необходимый период подписки и свой e-mail (телефон) для обратной связи.

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

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

**I. Армения**

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

**II. Беларусь**

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

**III. Казахстан**

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

**IV. Узбекистан**

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

**V. Украина**

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



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

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

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы: место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.
5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

11 THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ****REVIEWS AND LECTURES**

Дисфункция липопротеинов у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Патогенез и лечение ХБП – дислипидемии (обзор литературы)  
*Ермоленко Валентин Михайлович*

13 Lipoprotein dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD). Pathogenesis and treatment of CKD dyslipidemia (literature review)  
*Ermolenko Valentin M.*

Обзор клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике инфекции мочевой системы у детей  
*Снопков Владимир Владимирович, Байко Сергей Валерьевич*

30 Review of clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infection in children  
*Snopkov Vladimir V., Baiko Sergey V.*

Артериальная гипертензии как фактор риска развития хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей ВАПМП/ САКУТ и ее коррекция  
*Каримджанов Ильхамджан Асамович, Юсупова Гулноза Аманиллаевна, Исканова Гулшан Холдоровна, Исраилова Нигора Амануллаевна*

43 Arterial hypertension as a risk factor for the development of CKD in children with CAKUT syndrome and its correction  
*Karimdzhanov Ilhamdzhan A., Yusupova Gulnoza A., Iskanova Gulshan Kh., Israilova Nigora A.*

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования****ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations**

Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у пациентов с избыточной массой тела  
*Муркamilов Илхом Торобекович, Айтбаев Кубаныч Авеневич, Фомин Виктор Викторович, Муркamilова Жамила Абдилалимовна, Астанин Павел Андреевич, Юсупова Турсуней Фуркатовна, Юсупова Зулхумор Фуркатовна, Юсупов Фуркат Абдулахатович, Ниязбек Нурланбекович Маматов, Данияр Султанбекович Ыманкулов, Кудайбергенова Индира Орозобаевна*

50 Renal function and cardiovascular risk in overweight patients  
*Murkamilov Ilkhom T., Aitbaev Kubanych A., Fomin Viktor V., Murkamilova Jamilya A., Astanin Pavel A., Yusupova Tursunoy F., Yusupova Zulkhumor F., Yusupov Furkat A., Mamatov Niyazbek N., Ymankulov Daniyar S., Kudaibergenova Indira O.*

Госпитальные осложнения у больных с острым повреждением почек после операции коронарного шунтирования  
*Арутюнян Люсине Амазасповна, Кремнева Людмила Викторовна, Гапон Людмила Ивановна, Шалаев Сергей Васильевич*

63 Hospital complications in patients with acute kidney injury after coronary artery bypass grafting  
*Arutyunyan Lyusine A., Kremneva Lyudmila V., Gapon Lyudmila I., Shalaev Sergey V.*

Оценка роли альбуминурии и уромодулина в ранней диагностике нарушений функций почек при некоторых фенотипах ожирения  
*Гадаев Абдигаффар Гадаевич, Дадабаева Раъно Кудратовна*

72 Assessment of the role of albuminuria and uromodulin in the early diagnosis of renal function disorders in some types of obesity phenotypes  
*Gadaev Abdigaffar G., Dadabayeva Rano K.*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Влияние заместительной почечной терапии на вариабельность гликемии и показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом<br/><i>Маркова Татьяна Николаевна, Яворская Виктория Олеговна, Ушакова Анжела Ильинична, Бердинский Виталий Андреевич, Ибрагимова Тамила Вахаевна, Кумахова Ляна Александровна, Орлова Алёна Дмитриевна, Марков Александр Дмитриевич, Усатюк Сергей Сергеевич</i></p> | 80  | <p>Effect of renal replacement therapy on glycaemic variability and indices of carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus<br/><i>Markova Tatyana N., Yavorskaya Victoria O., Ushakova Anzhela I., Berdinsky Vitaly A., Ibragimova Tamila V., Kumakhova Lyana A., Orlova Alyona D., Markov Alexander D., Usatiuk Sergei S.</i></p> |
| <p>Анализ гломерулопатий при новообразованиях почек<br/><i>Гаркуша Татьяна Андреевна, Столяревич Екатерина Сергеевна, Хоржевский Владимир Алексеевич, Ивлиев Сергей Викторович, Фирсов Михаил Анатольевич</i></p>                                                                                                                                                                                       | 90  | <p>Analysis of glomerulopathies in kidney neoplasms<br/><i>Garkusha Tatyana A., Stolyarevich Ekaterina S., Khorzhevskii Vladimir A., Ivliev Sergey V., Firsov Mikhail A.</i></p>                                                                                                                                                                  |
| <p><b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ</b><br/><b>Экспериментальные исследования</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     | <p><b>ORIGINAL ARTICLES</b><br/><b>Experimental investigations</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Состояние сердечно-сосудистой системы у крыс линии Wistar с экспериментальной дисфункцией почек<br/><i>Береснева Ольга Николаевна, Парастаева Марина Магрезовна, Иванова Галина Тажимовна, Иванова Александра Николаевна, Огнев Олег Геннадьевич, Кучер Анатолий Григорьевич</i></p>                                                                                                                 | 96  | <p>Condition of the cardiovascular system in Wistar rats with experimental renal dysfunction<br/><i>Beresneva Olga N., Parastayeva Marina M., Ivanova Galina T., Ivanova Alexandra N., Ognev Oleg G., Kucher Anatoly G.</i></p>                                                                                                                   |
| <p>Влияние избыточного потребления поваренной соли на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у крыс с дисфункцией почек<br/><i>Иванова Галина Тажимовна, Хасун Мохамед Халедович, Парастаева Марина Магрезовна, Румянцев Александр Шаликович, Береснева Ольга Николаевна</i></p>                                                                                               | 105 | <p>Influence of excessive salt consumption on the functional state of microvascular vessels of the skin of rats with renal dysfunction<br/><i>Ivanova Galina T., Khasun Mohamad H., Parastayeva Marina M., Rumyantsev Aleksandr Sh., Beresneva Olga N.</i></p>                                                                                    |
| <p>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 121 | <p>GUIDELINES FOR AUTHORS</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

## THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

Редакция журнала «Нефрология» поздравляет вас с наступившим, кажется, во всех традициях, 2024 годом. Желаем вам и вашим близким здоровья и процветания!

Рады сообщить о том, что Высшая аттестационная комиссия при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации одобрила включение двух новых научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени кандидатов и докторов наук:

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки);

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (биологические науки).

В паспорте научной специальности перечислены следующие направления исследований:

1. Основы теории клинической лабораторной диагностики. Определение качественных и количественных характеристик морфологических, химических и других параметров биологических материалов для оценки функционального состояния тканей и систем организма. Выявление физиологического напряжения, ранних продромальных отклонений, нарушений при патологических состояниях (инфекционных, воспалительных, некротических, опухолевых, иммунных, наследственных и др.). Лабораторные исследования для диагностики, характеристики тяжести, периода и срока болезни, прогноза, контроля за лечением и его результатами. Установление взаимосвязи структуры и функции клеток и тканей, их связи с клиническими симптомами. Оценка физиологических лабораторных параметров организма и состава биожидкостей, биоритмов (суточных, сезонных, поясных), влияния разных факторов (социальных, биологических, механических, химических, физических) на возникновение и характер патологического процесса. Лабораторные критерии патологических, компенсаторных и адаптационных реакций и процессов, направленных на восстановление исходного состояния организма. Разработка на основании клинико-лабораторных исследований теоретической базы для поисковых диагностических программ.

2. Химические исследования биологических жидкостей. Эндогенные вещества: субстраты, метаболиты химических процессов в организме,

ферменты и их кофакторы, гуморальные агенты, биологически активные вещества, витамины, факторы системы гемостаза и др. Экзогенные вещества и их производные в организме: токсические вещества (токсины, металлы, спирты), лекарственные соединения. Лабораторные показатели, их соотношение (изменения) при разных заболеваниях и зависимость от степени поражения органов, систем и клеток, течения патологического процесса. Изучение закономерностей внутри- и межиндивидуальных колебаний химического и клеточного состава биоматериалов.

3. Морфологические (цитологические) исследования биоматериала. Цитологические (гематологические) исследования клеточного состава крови, костного мозга, тканей и органов, секретов и экскретов организма, транссудатов и экссудатов. Морфоцитохимические характеристики клеток разных органов при инфекционных, аллергических, гематологических заболеваниях, коллагенозах, реактивных, иммунных, воспалительных, некротических, опухолевых и других патологических процессах.

4. Иммунологические исследования. Антигены эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, белков плазмы, HLA-системы. Оценка функциональной активности клеток иммунной системы. Антигена естественные, иммунные и аутоиммунные, иммунные комплексы. Медиаторы иммунитета. Оценка иммунного статуса организма. Патогенез возникновения и развития аутоиммунных и аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояний. Механизмы развития инфекционного иммунитета. Мониторинг иммунокорректирующей терапии. Иммунофенотипическая характеристика клеток при лейкозах и лимфомах. Иммунофенотипическая оценка эритроцитов и лейкоцитов при редких анемиях. Мониторинг минимальной остаточной болезни в динамике лечения гемобластозов. Онкоиммунология.

5. Микробиологические исследования. Изучение простейших, гельминтов, грибов и других возбудителей различных паразитарных заболеваний. Взаимодействие микро- и макроорганизмов. Микроскопические методы исследования патогенных микробов, простейших, гельминтов, грибов. на микобактерии туберкулеза, актиномицеты,

эхинококк и др. Идентификация инфекционной патологии и определение чувствительности микрофлоры к лекарственным препаратам.

6. Цитогенетические и молекулярно-генетические методы исследований. Исследования структуры хромосомного набора или отдельных хромосом делящихся соматических, мейотических или интерфазных клеток. Выявление вариаций в структуре участка ДНК, расшифровка первичной последовательности оснований. Цитогенетические исследования в акушерско-гинекологической практике, детской патологии, онкологии. Молекулярно-генетические исследования в онкогематологии. Оценка мутагенных воздействий.

7. Методы лабораторной диагностики. Оптимизация и разработка новых методов исследования химического и клеточного состава биоматериалов, определение требований и показаний к условиям их применения; установление рефе-

рентных величин, предела колебаний каждого параметра биологических жидкостей и нормальных колебаний для отдельных контингентов (по возрасту, полу, роду занятий, среде обитания); определение диагностической информативности лабораторных тестов и их колебаний.

8. Основы организационного обеспечения клинической лабораторной диагностики. Нормы организации и критерии оценки деятельности клиничко-диагностической лаборатории. Основы лабораторной информатики. Факторы, влияющие на результаты лабораторных исследований, диагностические и лечебные мероприятия, биоритмы и др. Логические и вероятностные алгоритмы лабораторной диагностики, выявление внутри- и межлабораторных ошибок.

Надеемся на плодотворное сотрудничество со всеми специалистами в области клинической и лабораторной диагностики.

Главный редактор журнала «Нефрология»  
А.Ш. Румянцев

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

## REVIEWS AND LECTURES

© В.М. Ермоленко, 2024  
УДК 616.61-036.12 : 612.397]-02 : 616.153.922.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-13-29

EDN: BTZUND

# ДИСФУНКЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ХБП). ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХБП – ДИСЛИПИДЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Валентин Михайлович Ермоленко*

Кафедра нефрологии и гемодиализа, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Россия

v.m.ermolenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-5725-0241>

### РЕФЕРАТ

Дислипидемия развивается на начальных стадиях хронической болезни почек (ХБП) и усугубляется по мере прогрессирования нефропатии. Основным проявлением дислипидемии является гиперхолестеринемия, особенно при нефротическом синдроме. Однако, при ХПБ 4–5 стадий она сменяется гипертриглицеридемией в сочетании с повышением в крови уровней липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Подобные изменения тесно связаны с развитием сердечно-сосудистой патологии с высокой смертностью. Постепенно снижается содержание в крови липопротеинов высокой плотности (ЛВП), а также реверсивный транспорт холестерина. Таким образом утрачиваются их антиатерогенные, антиоксидантные и противовоспалительные функции. Основные компоненты ЛВП – апо-липопротеины апоА-I и апоА-II, обеспечивающие функциональность, замещаются острофазовыми белками, а ЛВП лишаются своего кардиопротективного потенциала и приобретают провоспалительный и проатерогенный фенотип. По современным представлениям, дисфункция ЛВП, наряду с метаболическими сдвигами, в значительной степени обусловлена эпигенетическими нарушениями, влияющими на экспрессию генов и частично устраняемые назначением препаратов, содержащих микроРНК (мРНК) или антисмысловые нуклеотиды. Препараты с интерферирующими РНК, созданные в последние годы, с успехом применяются не только для лечения дислипидемии у нефрологических больных, но и пациентов с неопластическими процессами, воспалительными артритами, дегенеративными заболеваниями ЦНС, порфирией, гемофилией и многими другими заболеваниями. Предлагаемый обзор посвящен механизмам нарушений структуры и функций ЛВП у больных ХБП и коррекции этих нарушений.

**Ключевые слова:** дислипидемия, липопротеины, хроническая болезнь почек, ингибиторы эпигенетической модификации, РНК-терапия

**Для цитирования:** Ермоленко В.М. Дисфункция липопротеинов у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Патогенез и лечение ХБП – дислипидемии (обзор литературы). *Нефрология* 2024;28(1):13-29. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-13-29. EDN: BTZUND

# LIPOPROTEIN DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD). PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CKD DYSLIPIDEMIA (LITERATURE REVIEW)

*Valentin M. Ermolenko*

Department of Nephrology and Hemodialysis, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

v.m.ermolenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-5725-0241>

### ABSTRACT

Dyslipidemia develops in the initial stages of chronic kidney disease (CKD) and worsens as nephropathy progresses. The main manifestation of dyslipidemia is hypercholesterolemia, especially in nephrotic syndrome. However, with CKD of stages 4-5, it is replaced by hypertriglyceridemia in combination with an increase in blood levels of lipoproteins low and very low density. Such changes are closely related to the development of cardiovascular pathology with high mortality. The content of high-density lipoproteins (HDL) in the blood is gradually decreasing, as well as the reversible transport of cholesterol. Thus, their anti-atherogenic, antioxidant and anti-inflammatory functions are lost. The main components of HDL – apolipoproteins ApoA-I and ApoA-II, which provide functionality, are replaced by acute-phase proteins, and HDL lose their cardioprotective potential and acquire a proinflammatory and proatherogenic phenotype. According to modern concepts, HDL dysfunction, along with metabolic shifts, is largely due to epi-

genetic disorders affecting gene expression and partially eliminated by prescribing drugs containing microRNAs (mRNAs) or anti-sense nucleotides. Drugs with interfering RNAs created in recent years have been successfully used not only for the treatment of dyslipidemia in nephrological patients, but also in patients with neoplastic processes, inflammatory arthritis, degenerative diseases of the central nervous system, porphyria, hemophilia and many other diseases. The proposed review is devoted to the mechanisms of disorders of the structure and functions of HDL in patients with CKD and the correction of these disorders.

**Keywords:** dyslipidemia, high-density lipoproteins, chronic kidney disease, inhibitors of epigenetic modification, RNA therapy

**For citation:** Ermolenko V.M. Lipoprotein dysfunction in patients with chronic kidney disease (CKD). Pathogenesis and treatment of CKD dyslipidemia (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):13-29 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-13-29. EDN: BTZUND

## ВВЕДЕНИЕ

У больных с хронической болезнью почек (ХБП) уже на начальных стадиях заболевания развивается дислипидемия, усугубляющаяся по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1]. Дислипидемия не только ускоряет прогрессирование нефропатии, но и в значительной мере ответственна за сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и неблагоприятные исходы у 50% больных на заместительной почечной терапии [ЗПТ] [2]. Влияние дислипидемии на почки J. Moorhead в 1982 г. обозначил термином липотоксичность [3].

Дислипидемия у больных с ХБП обусловлена нарушением метаболизма холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеинов, в первую очередь липопротеинов высокой плотности (ЛВП), фракция которых, обладающая при электрофорезе альфа-подвижностью, была идентифицирована в 1951 г. D. Wag и соавт. в сыворотке больных с острым инфарктом миокарда [4]. Анализируя результаты Фраменгейского исследования, W. Kannell и соавт. [5] выявили отрицательную зависимость между холестерином и пре-β-липопротеинами в циркуляции и ССО, а в проспективном исследовании PROCAM было установлено, что ЛВП способны препятствовать атеросклерозу [6]. D. Gordon и соавт. [7] рассчитали, что повышение содержания в сыворотке ХС ЛВП на 1 мг/дл снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 2–3%. Другие фракции липопротеинов – низкой и очень низкой плотности (ЛНП, ЛПН-ХС и ЛОНП) являются фактором риска ССО.

При хронической почечной недостаточности структура и функции ЛВП подвергаются существенной модификации вследствие метаболических нарушений, воспаления и оксидативного стресса, что является одной из причин высокой сердечно-сосудистой и общей смертности больных с ХБП.

В представленном обзоре анализируются механизмы нарушений и возможности коррекции дислипидемии у больных с ХБП с особой ролью в этих процессах ЛВП.

## Структура и функции липопротеинов

В плазме человека липиды транспортируются водорастворимыми частицами – хиломикронами и липопротеинами различной плотности, состоящими из ядра, включающего ТГ и эстерифицированный ХС (ЭХС), окруженного оболочкой, представленной аполипопротеинами (Апо), фосфолипидами и другими соединениями, определяющими текучесть оболочки и плотность липопротеинов. Например, молекула ЛОНП способна переносить от 3000 до 6000 частичек жира.

На основании результатов ультрацентрифугирования, липопротеины подразделяют на ЛВП (>1063 г/л), липопротеины промежуточной (ЛПП), ЛНП и ЛОНП, но только ЛВП транспортируют экстралируемый ХС из периферических тканей, включая сосуды, в печень. Хиломикроны – капельки жира, образующиеся в энтероцитах и поступающие в кровь по лимфатическим путям, переносят ТГ и ХС из кишечника в миоциты, стероидогенные железы и места хранения (адипоциты). В циркуляции хиломикроны обогащаются апоЕ, апоС и фосфолипидами, высвобождая апоА-I, апоА-IV, и расщепляются липопротеиновой липазой. Подвергаясь интракапиллярному гидролизу, ТГ хиломикронов высвобождают жирные кислоты (ЖК), генерирующие энергию для сокращения мышц. Неусвоенные ЖК взаимодействуют с альбумином или другими липопротеинами и также утилизируются печенью.

ЛОНП, ЛНП и ЛПП образуются в печени и транспортируют эндогенные липиды в периферические ткани. В инкорпорации ЭХС и ТГ в ЛОНП участвуют CoA-диацилглицерид ацилтрансфераза (diacylglycerol acyltransferase, DGAT) и ацил-CoA-ХС ацилтрансфераза (Acyl-CoA cholesterol acyltransferase, ACAT). В циркуляции ЛОНП обменивают апоА-I и апоА-II на апоЕ и фосфолипиды. Этот обмен необходим для последующей трансформации ЛОНП в ЛПП и взаимодействия со специфическими рецепторами эндотелия капилляров. Липолиз ЛОНП липопротеиновой липазой на 70% снижает в ЛОНП содержание ТГ, индуцируя образование ЛПП. В циркуляции ЛПП

возвращают апоС и апоЕ в ЛВП в обмен на ЭХС. Этот обмен осуществляется с участием белка, транспортирующего ЭХС (cholesterol ester transfer protein, CETP). Утилизируются ЛПП печенью, миоцитами, адипоцитами.

ЛВП – гетерогенный класс липопротеинов, которые в зависимости от размеров (5–17 нм) подразделяются на 5 фракций. Наибольший интерес для клиницистов представляют фракции ЛВП2 и ЛВП3, участвующие в реверсивном транспорте ХС (РТХС). АпоА-I и апоА-II, на которые приходится 70 и 20% массы ЛВП соответственно, секретируются печенью совместно с ЛОНП и хиломикронами и непосредственно участвуют в РТХС. АпоА-I является основой АТФ-связывающего кассетного транспортера ABCA1, а апоА-II активирует печеночную липопротеиновую липазу, способствующую утилизации ТГ печенью.

#### **Реверсивный транспорт холестерина**

Около 50% образованного в организме ХС синтезируется в печени. Другими его источниками являются пища, кожа, мембраны отмирающих клеток. Для поддержания нейтрального баланса ХС (9 мг/кг массы тела) количество поступающего и утилизированного ХС должно быть эквивалентным. В печень ХС доставляется ЛВП, а избыток неутрилизированного ХС частично откладывается в сосуды, образуя атеросклеротические бляшки. В стенки сосудов ХС проникает с перегруженными ХС «пенистыми» макрофагами, которые являются мишенью РТХС. Работа транспортера обеспечивается АТФ. Предварительно апоА-I преодолевает эндотелиальный барьер и освобождается от ЭХС, который с участием CETP опускается в ядро ЛВП.

РТХС является важнейшей функцией ЛВП, заключающейся в экструзии ХС из стенок артерий, включая коронарные, посредством кассетного транспортера ABCA1, а акцептором служат обедненные ХС ЛВП, функционально неполноценные у больных с нарушенной функцией почек. Эффективность транспорта в значительной степени определяется текучестью оболочки ЛВП, состоящей из аполипидов (в основном апоА-I) и фосфолипидов (фосфатидилхолина и сфингозила).

Поскольку ABCA1 постоянно рециркулирует между клеточными структурами макрофагов и оболочкой ЛВП, его движение пространственно ограничено и облегчается пальмитированием. Пальмитат – жирная кислота, посттрансляционно взаимодействует с белком. Пальмитирование ДННС домена транспортера осуществляется пальмитаттрансферазой, и нарушение пальмитирования снижает РТХС.

Отложения ХС в стенки артерий представляют небольшую фракцию общего пула ХС в организме, однако, РТХС протекает непрерывно. Извлеченный ХС насыщает апоА-I, завершая образование зрелых ЛВП, а также захватывается многофункциональными печеночными scavenger-рецепторами класса В типа I (SR-BI) – рецепторами-«мусорщиками».

Недавно появилась возможность сравнивать РТХС у различных категорий пациентов, в том числе, с ХБП [8]. У последних РТХС оказался сниженным и не восстанавливался при лечении статинами.

В здоровой популяции и у больных с заболеванием сердца и сосудов установлена обратная зависимость между интенсивностью РТХС и ССО, однако, в ряде исследований такой зависимости не обнаружено [9, 10]. В исследовании CARE for Home, включавшем 526 пациентов, активность РТХС значимо не различалась у больных с ССО и без ССО [11]. Также не выявлено различий при 4-летнем наблюдении в РТХС у здоровых и 1147 гемодиализных больных ДБП [12].

Для экструзии ХС из «пенистых» макрофагов, находящихся в субэндотелиальном пространстве, ЛВП необходимо преодолеть эндотелиальный барьер, захватить ХС и вернуться в циркуляцию. Этот маневр обеспечивает ABCG4-транспортер. Возвращение в циркуляцию возможно и по лимфатическим путям. Генетическое или механическое повреждение этих путей у экспериментальных животных снижает доставку ХС в печень, а ангиогенный фактор (VEGF) восстанавливает ее. ABCG1 и G4 обеспечивают выход стеролов из внутриклеточных органелл на плазматические мембраны клеток, а SR-BI облегчает движение ХС и его захват ЛВП. ХС, не захваченный ЛВП, или подвергается эстерификации, или с участием CETP утилизируется печенью. Из организма ХС элиминируется в основном с желчными кислотами, а у мышей описано трансинтестинальное удаление ХС.

Нарушения РТХС свойственно не только больным с коронарным синдромом, сердечной недостаточностью и некоторыми генетическими заболеваниями, но и у пациентов с изначально не кардиологической патологией, но в дальнейшем приобретающим ССО.

При нефротическом синдроме, наряду с нарушением транспорта липопротеинов почками, РТХС снижается. Следствием этого является накопление в сосудах «пенистых» макрофагов, индуцирующих атеросклеротические изменения и гломерулосклероз. Потери с мочой LCAT акти-

вируют СЕТР, ингибирующего экспрессию на гепатоцитах SR-B1-рецепторы, захватывающие обогащенные ХС ЛВП, и замедляют РТХС [13]. ХС из адипоцитов также удаляется посредством РТХС.

У реципиентов почечного трансплантата, несмотря на улучшение почечной функции, структура ЛВП не восстанавливается, остается обогащенной SAA и протеином SP-B-маркером развивающейся сердечной недостаточности, сниженной способностью захватывать экстрастированный ХС [14].

К. Kawachi и соавт. [15] выявили зависимость между снижением на 30% СКФ и низким уровнем ЛВП-ХС в циркуляции. Эта зависимость была максимальной у женщин старше 70 лет. Выраженная дислипидемия характерна и для больных с диабетической болезнью почек [16] у женщин в постменопаузальном периоде вследствие дефицита эстрогенов [17].

### **Структура и функция ЛВП при ХБП**

Метаболические нарушения у больных с уреимией влияют на структуру и функцию ЛВП, но поскольку почки активно участвуют в транспорте липопротеинов, дисфункциональность ЛВП закономерно отражается на их почечной обработке.

В клубочках у здоровых людей не фильтруются молекулы с массой более 60–100 кДа. Масса дискоидных ЛВП составляет 60–85 кДа, пре-β ЛВП – 28 кДа, апоА-I – 17 кДа, апоА-II – 10 кДа, апоА-IV и ассоциированной с ЛВП LCAT – 67 кДа, и они свободно преодолевают клубочковый фильтр и взаимодействуют с кубилин-мегаполиновыми рецепторами клеток, проксимальных канальцев и подвергаются эндоцитозу и деградации в лизосомах. При протеинурических нефропатиях даже с умеренным снижением СКФ повышаются проницаемость клубочкового фильтра и катаболизм в канальцах со снижением содержания апоА-I в циркуляции.

Нарушение обработки ЛВП почками со сниженной функцией влияет и на экстракренальный метаболизм ЛВП, особенно в случае значительной протеинурии. У больных с уреимией снижена активность печеночной липопротеиновой липазы, что замедляет экстракцию из ЛВП ТТ и фосфолипидов, дестабилизирует SR-B1, уменьшает содержание в ЛВП ХС, повышает уровень СЕТР и активность АСАТ-1, препятствуя в итоге созреванию ЛВП.

Профильтрованные ЛВП и апоА-I возвращаются частично в циркуляцию, как и профильтрованный альбумин. Созревшие ЛВП2 в моче у здоровых людей не обнаруживаются. При генетическом

или приобретенном дефиците LCAT замедляется созревание ЛВП и повышается их фильтруемость. Обнаружение в моче LCAT и апоА-I свидетельствует о повреждении гломерулярного фильтра и проксимальных канальцев. В частности, LCAT и апоА-I находят в моче больных при обострении нефротического синдрома и тубулопатиях (синдром Фанкони, болезнь Дента), а высокомолекулярные формы апоА-I периодически выявляются в моче у больных с ФСТС и реципиентов почечного трансплантата, свидетельствуя о рецидиве ФСТС в трансплантате [18].

**Оксидативный стресс** (ОС) – нарушение баланса между окисленными продуктами и антиоксидантной защитой является следствием прогрессирующей ХБП, процедур гемодиализа, в/в введением препаратов железа и других факторов. Важнейшее значение в генезе осложнений ОС придают окисленным ЛНП, способствующим образованию проатерогенных частиц – укороченных плотных ЛНП (small dense lipoprotein), усугубляющих атеросклеротические нарушения даже у молодых пациентов [19].

ОС, помимо ССО, сопровождается белково-энергетической недостаточностью, саркопенией, ацидозом и другими осложнениями. Окисленные ЛНП являются хемоаттрактантами, стимулируя поглощение макрофагами окисленных ЛНП. Образовавшиеся «пенистые» макрофаги представляют основу атеросклеротических бляшек. Их отложение в мезангии почек индуцирует продукцию внеклеточного матрикса и формирование интерстициального фиброза, ухудшающего функции почек.

Постоянство ОС поддерживается уремическими токсинами. Индоксил-сульфат – производное пищевого белка, метаболизируемого кишечными бактериями и накапливающийся в крови больных с почечной недостаточностью, представляет серьезный источник свободных радикалов кислорода и способствует прогрессированию нефропатии, нарушая функцию эндотелия, повышая продукцию адгезивных молекул (adhesion molecule-1, VCAM-1), ингибируя пролиферацию эндотелиальных клеток и стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток [20].

Уровень малонового диальдегида (MDA) в крови – побочного продукта окисления полиненасыщенных жиров и показателя интенсивности ОС повышен у больных с ХБП и является маркером окисления ЛНП и риска коронарного синдрома.

Основным механизмом противодействия оксидации является перенос фосфолипидных гидроперекисей (PLOOH) с ЛНП на ЛВП для доставки

в печень, зависящий от текучести оболочки ЛВП, обеспечиваемой ее компонентами—сфингомиелином, свободным ХС, насыщенными и мононенасыщенными ЖК и соотношением перечисленных компонентов к фосфатидилхолину.

Повышение текучести увеличивает трансфер липидных гидроперекисей с мембраны клеток на ЛВП. В ЛВП, не подвергшихся трансформационным изменениям, апоА-I инактивирует LOOH. У здоровых людей немодифицированные ЛВП тормозят образование проатерогенных частиц, а апоА-I удаляет липиды из ЛНП, делая их рефрактерными к окислению.

Повышать антиоксидантную активность ЛВП в определенной степени способны токоферол и параоксоназа 1 (PON1), ингибируя активность макрофагов.

Ассоциированный с фосфолипазой A<sub>2</sub> липопротеин (Lp-PLA<sub>2</sub>) дает ингибирующий эффект на ЛНП. У трансгенных мышей с высоким содержанием в крови ацетилгидролазы Lp-PLA<sub>2</sub> (прежнее название тромбоцит-активирующий фактор) уровень ЛНП в циркуляции был низким [21].

В определенной степени редуцирует окисление спонтанный перенос на концевые структуры апоА-I и апоА-II метионина и сульфоксида.

У больных на ЗПТ в крови нередко повышены уровни СРБ и цитокинов, свидетельствуя о хроническом субклиническом воспалении, являющимся не традиционным фактором риска ССО и неблагоприятного прогноза [22]. Согласно J. Bergstrom и соавт. [23], из длительно наблюдавшихся больных на хроническом гемодиализе у 50% был повышен СРБ, и они все умерли в течение ближайших двух лет. Нарушения иммунитета – причина многих хронических бактериальных и вирусных инфекций у больных на ЗПТ.

Недавняя пандемия COVID-19 подтвердила роль ЛВП в иммунном ответе. Тяжелое течение и неблагоприятные исходы болезни коррелировали с низким содержанием ЛВП в циркуляции и, хотя механизмы этой корреляции не установлены, авторы публикаций обсуждают целесообразность повышения в циркуляции ЛВП у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [24, 25]. Однако в этом направлении исследования уже проводятся. Еще в 1999 г. R. Tangirale и соавт. [26] сообщили, что им удалось уменьшить проявление атеросклероза у мышей путем пересадки в печень стимулированного гена апоА-I.

Антиоксидантные и противовоспалительные эффекты нативных и реконструированных ЛВП реализуются благодаря индуцированной цитокинами инфильтрации моноцитов/макрофагов холе-

стерином, апоптоза эндотелия, стимулированием восстановления эндотелия после повреждения и реэндотелизации сосудов, повышением продукции NO фосфорилированием eNOS.

ЛВП, помимо вышеупомянутых, обладают и антитромботической способностью, дезактивируя тромбоциты, повышают продукцию простаглицина ЦОГ2, снижают продукцию свободных радикалов кислорода в ЛНП и активацию Nf-каппа β-фактора в гладкомышечных клетках, подавлять аутоиммунизацию, а также деструктурировать опухолевые клетки.

Функциональность ЛВП кардинально изменяется у больных с нарушенной функцией почек.

### **Нарушение структуры и функции липопротеинов у больных с ХБП**

Дислипидемия выявляется у нефрологических больных еще при нормальной функции почек и усугубляется у пациентов при прогрессировании ХБП. У детей при гломерулонефрите с минимальными изменениями развитие нефротического синдрома сопровождается повышением в плазме крови ХС, ТГ, ЛНП, снижением ХС в ЛВП, нарушением структуры липопротеинов и аполипопротеинов, что однозначно усугубляет риск ССО даже у подростков.

При болезнях почек нарушается соотношение различных фракций липопротеинов в плазме, накопление в интерстиции ЛНП и ЛОНП, индуцируя интерпозицию мезангиального матрикса, что считается фактором неиммунного прогрессирования нефропатий, а депозиты апоВ в мезангиальных клетках, экспрессирующих В/Е рецепторы, активируют гены, кодирующие факторы роста. Стимулированные пролиферирующие мезангиоциты избыточно генерируют вещество базальной мембраны, а в клубочках откладываются коллаген I, III и IV типов, способствуя гломерулосклерозу с развитием терминальной уремии.

Уремическая дислипидемия характеризуется гипертриглицеридемией, нарушением метаболизма апоВ, обогащенных ТГ, повышением ЛОНП, ЛПП и хиломикронов в плазме, печени и периферических тканях. В плазме также накапливаются продукты незавершенного метаболизма ЛОНП (ремнантные ЛОНП), вызывая оксидативную модификацию липопротеинов и их компонентов, снижение активности ЛВП и экспрессии рецепторов ЛОНП в мышцах, жировой ткани и печени.

В крови уменьшается не только содержание ЛВП, но и апоА-I, и LCAT, но возрастает в печени и периферических тканях активность ацил-CoA – ацилтрансферазы (ACAT), сокращается РТХС и доставка экстрагированного ХС в печень. В

ЛВП снижается уровень холестерина (ЛВП-ХС), а эстерифицированный холестерин (ЭХС) аккумулируется в пре-β-ЛВП, в норме не содержащих ЭХС. Трансформация ЛВП-3, обедненных ХС, в ЛВП-2, нагруженных ЭХС, сопровождается повышением в ЛВП ТГ и снижением апоА-I и LCAT, обеспечивающих эстерификацию ХС и созревание ЛВП. У 40% больных с повышением креатинина и пациентов с массивной протеинурией увеличивается активность СЕТР – белка, транспортирующего ЭХС, усугубляя уремическую гипертриглицеридемию и увеличивая содержание ТГ в ЛВП. Н. Moradi и соавт. [27] наблюдали у 32 больных на лечении хроническим ГД снижение в циркуляции концентрация ЛВП, содержание в них ХС, апоА-I – на 41%, глутатионпероксидазы – на 50%, LCAT – на 60% и параоксоназы – на 20% в сравнении с контрольной группой.

Количественные изменения компонентов ЛВП, свойственные уремии, подтверждены К. Kalantar-Zadeh и соавт. [28], N. Vaziri и соавт. [29] и др. авторами. Согласно К. Rubinow и соавт. [30], у 509 больных с ХБП эти изменения нарастали пропорционально снижению СКФ. У пациентов с СКФ, не превышающей 10 мл/мин, содержание в ЛВП ретинол-связывающего протеина было повышено в 1,8 раза и в 1,5 раза – апоСIII, замедляющего РТХС, и снижен уровень апоLI и витронектина.

По данным Е. Klimak и соавт. [31], обследовавших 183 больных с креатинином сыворотки 177–442 мкмоль/л, из которых 123 находились на лечении ГД, 81 – на перитонеальном диализе и 103 – были реципиентами почечного трансплантата, гипертриглицеридемия наблюдалась у всех обследованных и была пропорциональна стадии ХБП. Одновременно у всех обследованных наблюдалось повышение в сыворотке ХС, апоЕ, обогащенного ТГ, снижение ЛВП-ХС и апоА-I и присутствовали другие факторы риска ССО.

У реципиентов почечного трансплантата, как и у больных с ХБП, ССО также являются основной причиной смерти, встречаясь много чаще, чем в популяции [32]. У реципиентов риск ССО существенно ниже, чем у диализных пациентов, но в 3–5 раз выше общепопуляционного [33] и зависит от функции трансплантата. У реципиентов с утраченной функцией трансплантата РТХС был ниже, чем у реципиентов с хорошей функцией пересаженной почки. В то же время, L. Oterdoom и соавт. [34] на основании длительного наблюдения пришли к выводу, что сердечная и общая смертность не коррелирует с РТХС, но его исходные значения являются предиктором дальнейшей судьбы трансплантата.

Протективная роль ЛВП в отношении ССО подтверждается не всеми авторами. С. Kopesky и соавт. [35] у 1147 пациентов на хроническом гемодиализе, страдающих диабетической болезнью почек и участвующих в исследовании 4D, не выявили при post hoc анализе зависимости между РТХС и развитием ССО и общей смертностью. L. Kilpatrick и соавт. [36] не обнаружили влияния ЛВП-ХС на исходы лечения гемодиализом у 15 859 больных с различной патологией почек. У 495 живых и умерших в течение семилетнего наблюдения реципиентов почечного трансплантата исходно и в дальнейшем не выявлено различий в значениях РТХС и сердечной и общей смертности, но у пациентов с низкими значениями РТХС значительно чаще ( $p < 0,001$ ) развивалось отторжение трансплантата. Не выявлено также влияние на выживаемость трансплантата апоА-I, ЛВП-ХС и уровня креатинина [37].

При ХБП липопротеины подвергаются не только количественным, но и качественным изменениям, выявляемым протеомным анализом.

#### Протеомный анализ

Данные протеомного анализа свидетельствуют, что основные компоненты ЛВП у больных с ХБП, обеспечивающие функциональность ЛВП (РТХС, антиоксидантные, противовоспалительные и другие свойства), подвержены качественным изменениям: так, апоА-I на 90% замещается SAA-острофазовым белком – предшественником амилоидных фибрилл при вторичном амилоидозе (АА), гаптоглобином, церулоплазмином и фибриногеном [38], что закономерно снижает РТХС и экспрессию SR-B1 [39], который взаимодействует с липополисахаридами протеогликанов сосудов и индуцирует продукцию моноцитами и гладкомышечными клетками цитокинов и хемокинов [40].

У больных с СД 2 типа окислительная модификация апоА-I ассоциирована с избытком миелопероксидазы [41], в то время как активность параоксоназы снижена не только у пациентов СД 2 типа, но и у больных с ХБП, ревматоидным артритом и другими воспалительными заболеваниями. Обогащенные апоС-III ЛВП, вызывая апоптоз эндотелиальных клеток, также снижают антиоксидативную функцию ЛВП [42].

Сама процедура ГД модифицирует компоненты ЛВП. К. Wang и соавт. [43] установили, что у 410 больных с ХБП 5 ст. перевод на лечение ГД ознаменовался повышением в ЛВП амилоидных предшественников, А-I, А-II и А-IV, гемоглобина-β, протеина, родственного гаптоглобину, СЕТР, протеина, транспортирующего фосфолипиды, и апоЕ. Выявленные изменения липидограммы

могут влиять на РТХС, а дефицит параоксоназы угнетает продукцию эндотелием NO и малонового диальдегида, способствуя модификации лизина [44], участвующего в посттрансляционной модификации протеинов.

АпоА-II и апоА-IV – минорные, но важные компоненты ЛВП, также обладают апоА-свойствами и вовлечены в РТХС. АпоА-IV продуцируется в тонком кишечнике и, кроме ЛВП, входит в состав ЛОНП и хиломикронов и присутствует в циркуляции. Из организма апоА-IV выводится КФ и частично метаболизируется или реабсорбируется в проксимальных канальцах; его содержание в сыворотке у больных с почечной недостаточностью повышено. Помимо участия в РТХС, апоА-IV стимулирует СЕТР, обладает антиатерогенными и антиоксидантными свойствами и освобождает мезангиальные клетки от ХС. У пациентов не диабетической и диабетической нефропатией повышение апоА-IV в крови рассматривается в качестве предиктора быстрого прогрессирования: повышение апоА-IV на 10 мг/дл увеличивает риск прогрессирования на 62% [45]. У больных на лечении ГД низкий уровень апоА-IV считается предиктором риска общей летальности и внезапной смерти [46].

АпоL1 обладает, подобно параоксоназе, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, но терминальная почечная недостаточность встречается в 3–4 раза чаще у африканцев с геном АпоL1, чем у белых. Носители гена чаще болеют ФСГС и ВИЧ-нефропатией, артериальной гипертензией с поражением почек. В то же время одна из разновидностей гена АпоL1 обуславливает резистентность ее носителей к *Tyranosoma brucei rhodesiense*, вызывающей сонную болезнь.

В 2003 г. установлено, что ЛВП больных с ХБП в отличие от здоровых лиц содержит симметричный диметиларгинин (СДМА), который, объединяясь с апоА-I, способен угнетать продукцию NO. В отсутствие СДМА апоА-I не обладает такими свойствами. В сочетании с СДМА апоА-I ингибирует провоспалительную и регенеративную активность ЛВП [47]. Накопление в сыворотке больных с нарушенной функцией почек асимметричного диметиларгинина (ADMA) повышает кардиологическую и общую летальность [48]. Антиоксидативную функцию ЛВП больных с ХПН угнетают и конечные продукты окисления протеинов (AOPPs), которые окисляют альбумин сыворотки, блокируют SR-B1 и утилизацию ЭХС [49].

У больных с почечной недостаточностью неспособность ЛВП нормально функционировать

обусловлена не только оксидативным стрессом и хроническим воспалением, уремическими токсинами и т.д., но и эпигенетическими нарушениями, вызванными метаболическими сдвигами.

### **Посттрансляционная модификация**

Клетки тканей животных и человека содержат одинаковый для видов набор хромосом и генов, однако, экспрессия генов, контролирующих органогенез и функции органов, зависит от многих факторов. В процессе органогенеза у зародыша человека последовательно экспрессируются 2–3% генов, однако, конечный фенотип человека зависит не только от генной информации, но и от эпигенетических модификаций, в конечном итоге определяющих фенотип живых существ.

Эпигенетика по определению, предложенному в 1947 г. английским биологом E. Waddington, изучает «врожденные изменения экспрессии генов, не ассоциированные с изменениями структуры ДНК» [50]. Иными словами, эпигенетика – это передающиеся при делении клеток изменения экспрессии генов без нарушения последовательности нуклеотидов в ДНК. У человека эпигенетическая регуляция влияет на процессы развития и самообновления, дифференцировки и пролиферации. Считается, что эпигенетические вариации позволяют человеку приспособиться к изменившимся условиям существования, однако, они не всегда полезны. Эпигенетические модификации не затрагивают первичную структуру ДНК и при устранении вызывающих их причин, как правило, обратимы.

Эпигенетическая модификация ДНК и гистонов осуществляется различными механизмами (всего более 100): метилированием, ацетилизацией, фосфорилированием, убиквитинированием и т.д. [51], однако, метилирование и ацетилизирование являются ключевыми вариантами модификации. Модифицированные внутриклеточные структуры воспринимают внешнюю информацию, нередко утяжеляя течение патологического процесса (диабетическая и недиабетическая нефропатия, ОПП) [52]. У больных с ХБП с почечной недостаточностью триггером эпигенетической модификации являются метаболические нарушения, вызывающие метилирование и ацетилизирование ДНК и гистонов, передаваемых наследственно в процессе синтеза белка (трансляции).

Метилирование ДНК осуществляется присоединением метильной группы  $\text{CH}_3$  к цитозину – одному из нуклеотидов ДНК. Донором  $\text{CH}_3$  для более 100 реакций метилирования служит дерибат гомоцистеина S-аденилметионин (S-AM). После потери метильной группы S-AM трансфор-

мируется в S-аденозил-гомоцистеин – конкурентный ингибитор метилтрансферазы и подвергается гидролизу с образованием гомоцистеина и аденозина. Высвобождаемый гомоцистеин усугубляет свойственную уремии гипергомоцистеинемии, ассоциированную с повышенной продукцией свободных радикалов кислорода [53], однако, коррекция гипергомоцистеинемии фолиевой кислотой и витаминами группы В не влияет на частоту кардиологических и тромботических осложнений [54]. Метилирование ДНК контролируется ДНК-трансферазой, в то время как деметилирование (пассивный процесс) заключается в замене метилированного цитозина на неметилированный.

Гистоны – белки, сосредоточенные в хроматине (хромосомный материал) и образующие нуклеосомы. Метилирование гистонов заключается в переносе метильной группы с S-аденозил-Е-метионина на концевые участки лизина или аргинина, образуя моно-, ди- или триметилированный лизин и симметричный или асимметричный метиларгинин. Метилирование ДНК ингибирует экспрессию генов, в то время как активные гены неметилированы или гипометилированы. Согласно M. Wing и соавт. [55], из 3939 больных, участвовавших в исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study), были отобраны 20 пациентов с быстрым прогрессированием и 20 – с замедленным прогрессированием нефропатии (снижение СКФ за период наблюдения на 5,1 мл/мин и повышение на 2,2 мл/мин, соответственно). У первых отмечалась интенсивная экспрессия NRHP4, IQSC1 и TCF3 генов, ответственных за эпителиально-мезенхимальную трансформацию клеток и развитие фиброза.

Ацетилирование гистонов ацетилтрансферазой заключается в переносе  $\text{COCH}_3$  с ацил-СоА на концевые участки лизина. Удаление  $\text{COCH}_3$  обеспечивается четырехвалентной гистондеацетилазой. Ацетилирование гистонов «размягчает» хроматин, облегчая транскрипцию. Ядерные экстрактерминальные белки (ВЕТ-протеины) BRD2, BRD3, BRD4, BRDT (Т-тестикулярные), принадлежащие к семейству бромодоменов, способны распознавать ацетилированный лизин – маркер хроматина, индуцирующий посттрансляционную модификацию через экспрессию соответствующих генов.

Многочисленные публикации свидетельствуют, что посттрансляционная эпигенетическая модификация в значительной степени определяет почечный прогноз острого повреждения почек, диабетической нефропатии у экспериментальных животных и человека [56, 57].

Воздействие гипометилирующими агентами (ингибиторы ДНК-метилтрансферазы) и ингибиторами гистондеацетилазы с эффектом применяется у онкогематологических больных и других нозологиях, а наиболее изученным ингибитором метилирования ДНК является апабеталон (Ara-betalon, RVX-208). Свойства апабеталона и других ингибиторов модификаций, способных снижать риск ССО и прогрессирование ХБП, обсуждаются в разделе «Лечение».

#### **МикроРНК и РНК-интерференция: регуляция экспрессии генов**

РНК-интерференция – процесс подавления экспрессии генов на стадии транскрипции, трансляции, а также деградации матричной РНК (мРНК) или информационной (messenger) РНК при взаимодействии с микроРНК (миРНК).

миРНК – это укороченные ферментом Dicer РНК, представляющие собой фрагменты (21–25 нуклеотидов) двухцепочечной РНК. Двухцепочечные фрагменты РНК (дуплексы) в ядре клетки подвергаются ступенчатой трансформации, экспортируются в цитоплазму и образуют белковый RISC-комплекс (RNA-induced silencing complex). Входящие в комплекс белки Argonaute раскручивают дуплекс, и одна из цепочек – ведущая цепочка (guide strand) – связывается с комплементарным участком мРНК, вызывая его деградацию или нарушение трансляции. Это основной механизм интерференции, свойственный позвоночным. Малые интерферирующие РНК (siRNA) безошибочно взаимодействуют с участком мРНК – мишенью. В то же время, миРНК не обладают таким четким взаимодействием с мишенью и могут ингибировать трансляцию многих участков мРНК со сходными последовательностями аминокислот.

К 2014 г. у человека идентифицировано 1800 миРНК, каждая из которых может иметь до 200 транскриптов, взаимодействующих с мишенью [58]. Согласно В. Lewis и соавт. [59], мишенями миРНК являются от 30 до 60% генов человека, кодирующих белки.

В геноме человека закодировано несколько тысяч миРНК, образующих обширную регуляторную сеть, задействованную в сигнальных путях и клеточных процессах [60]. Множество миРНК (miR-33, -758, -26, -46 и др.) регулируют экспрессию генов, контролирующих метаболизм липидов, включая биогенез липопротеинов и их функции [61–63].

У больных с ХБП интерферирующие РНК (инРНК) обнаружены в крови, моче, а также в полученной при биопсии почечной ткани. У пациентов с подоцитопатией миРНК модулируют

апоптоз подоцитов и интеграцию цитоскелета [64], поддерживают функцию эндотелия и мезангиальных клеток [65], регулируют трансформацию эндотелиальных клеток в мезангиальные и гипертрофию последних [66]. Например, у больных с первичным ФСГС содержание miR-193a в ткани почек повышено по сравнению со здоровыми людьми, как и у пациентов с минимальными изменениями [67] и в моче у детей, страдающих ФСГС, позволяя рассматривать miR-193a как маркер этого заболевания [68].

У больных с ХБП экспрессия miR-21 и miR-155 оказалась повышенной в мононуклеарных лейкоцитах [69], а экспрессия miR-145a снижена [70]. В публикациях из Таиланда содержание miR-21 в моче было снижено и обратно коррелировало с протеинурией и СКФ [71], но противоположные данные были получены в Испании [72]. Не совпадающие данные о содержании miR-146a и miR-26a в моче приводятся в публикациях из Японии и Америки [73].

Для больных с IgA-нефропатией повышение в сыворотке let-7b и miR-148b не только подтверждает диагноз, но и является прогностическим благоприятным маркером, так как miRНК регулирует O-гликозилирование и продукцию гипогликозилированных IgA [74].

J. Barratt и соавт. [75] считают, что дискондантность приведенных данных не позволяет использовать miRНК в качестве маркера активности и прогноза IgA- и других нефропатий.

В то же время, использование препаратов на основе коротких интерферирующих РНК (кинРНК) было одобрено FDA для лечения различных заболеваний, включая заболевания почек [76, 77]. Лечение различно при гипер- и гипокспрессии генов. Так, при гиперэкспрессии вводят анти-miRНК нуклеотиды, а при гипокспрессии следует использовать миметики miRНК, активирующие гены в целевых тканях, поскольку вводимая miRНК может активировать комплементарные последовательности в различных генах с неожиданными побочными эффектами.

Помимо гломерулярных болезней, кинРНК и miRНК-терапия с успехом применяется для лечения онкологических заболеваний, включая онкогематологические, дегенеративных заболеваний ЦНС, порфирию, гемофилию за счет ингибирования продукции антитромбина, первичную гипероксалурию I типа, глазных болезней (глаукома, передняя ишемическая оптическая нейропатия, синдром сухих глаз), облегчает течение ОПП. У больных с транстиретиновым (TTR) амилоидозом (ATTR) лечение Патисираном (коммерческое

название Onpattro) – препаратом на базе технологии РНК-интерференции не устраняет генетический дефект, но снижает образование в печени нормального и аберрантного (у больных ATTR) транстиретина, положительно влияя на нейро- и кардиопатию.

#### Лечение дислипидемии

Дислипидемия диагностируется практически у всех больных с гломерулярными заболеваниями вне зависимости от стадии ХБП и характеризуется при массивной протеинурии гиперхолестеринемией, снижением в циркуляции ЛВП, ЛВП-ХС и повышением в печени синтеза и содержания в крови ЛНП, ЛОНП, ЛНП-ХС, усугубляя риск ССО. У пациентов с выраженным нарушением функции почек профиль дислипидемии меняется, уровень в крови ЛВП и ЛВП-ХС снижается, но возрастает содержание триглицеридов, ЛНП и ЛОНП с повышением в ЛНП ХС с последующими атеросклеротическими нарушениями.

Статины в определенной степени корректируют липидные сдвиги и снижают у больных с ХБП риск ССО, сердечную и общую смертность. Согласно современным рекомендациям, назначение статинов показано всем больным с ХБП. Однако у пациентов на хроническом гемодиализе – самом распространенном методом ЗПТ (лечатся более 2 млн больных) – статины не улучшают жизненный прогноз. Корректирующее воздействие различных статинов на дислипидотемию подтверждено многочисленными популяционными исследованиями и данными мета-анализов [78–80], но одновременно было установлено отсутствие снижения риска неблагоприятных исходов у больных на лечении ГД. D. Nikolic и соавт. [81] проанализировали результаты применения статинов в период с 1996 г. по май 2012 г. и отобрали 16 РКИ с общим числом больных 3594 с ХБП различных стадий и сроками наблюдения. Терапия статинами сопровождалась значимым снижением общего ХС, ТГ и ХС ЛНП. Уровень ЛВП-ХС в первые 3 мес лечения повысился на 0,7 мг/дл и на 2,4 мг/дл при более длительной терапии. У диализных больных положительные сдвиги были менее значительными, нежели у пациентов с преддиализными стадиями ХБП.

У пациентов с нарушенной функцией почек в отличие от здоровых высокое содержание ХС в ЛВП не ассоциировано со снижением жесткости сонных артерий и кардиологической летальности. У диализных больных уровень ЛВП-ХС в сыворотке не коррелировал с РТХС, но усиливал окислительный и воспалительный стресс [82]. Даже розовастатин, снижающий в популяции частоту

ССО в отсутствии гиперлипидемии, не влиял на выживаемость диализных пациентов [83]. Обследовав в течение 3 лет 33 109 пациентов на хроническом ГД, М. Moradi с соавт. [84] установили, что риск повышения общей и сердечно-сосудистой смерти наблюдается при концентрации в крови ХС в ЛВП менее 30 мг/дл и более 60 мг/дл. В соответствии с современными рекомендациями, статины больным на ЗПТ могут назначаться выборочно, например, пациентам с сахарным диабетом 2 типа, больным, ранее получавшим статины и т.д.

Согласно Z. Reiner [85], от 5 до 70% больных не переносят длительного лечения статинами в основном вследствие развития миопатии с необходимостью или снижения дозы, или полной отмены препарата. В этих случаях статины в небольших дозах комбинируют с приемом эзетимиба, снижающим абсорбцию ХС в тонком кишечнике, секвестратами желчных кислот (БАДы), фибратами. Сочетание статинов и фибратов, значимо снижающих в крови уровень ТГ, опасно возникновением рабдомиолиза, а самым безопасным считается фенофибрат [86]. Фибраты повышают ЛВП-ХС в плазме больных с ХПН на 10–20%, умеренно снижают уровень ТГ и ЛНП-ХС. Н. Rubins и соавт. [87] продемонстрировали, что у больных с уремией с низкими значениями ЛВП-ХС и нормальным или повышенным содержанием ТГ в сыворотке лечение гемфибризолом увеличивало содержание ЛВП-ХС и снижало частоту коронарных событий. Воздействие фибратов осуществляется через PPARs – подсемейство нуклеарных рецепторов, действующих как транскрипционные факторы, индуцирующие экспрессию генов, которые при взаимодействии с респонсивным элементом пролифератора пероксисом кодируют ЛВП-ХС, апоА-I, апоА-II, липопротеиновую липазу, SR-B1 и ABCA1.

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor), рецептор активатора пролиферации пероксисом – ключевой регулятор катаболизма ЖК, экспрессируется в органах, где происходит катаболизм свободных ЖК: печени, почках, сердце и скелетной мускулатуре. В почках PPAR экспрессирован в проксимальных канальцах, медулярном веществе, восходящем колоне петли Генле и в меньшей степени – в клубочках и мезангии [88]. PPAR – мишень лекарственных средств не только для коррекции дислипидемии, но и лечения заболеваний почек с массивной протеинурией и развитием фиброза, включая диабетическую нефропатию и недиабетическую патологию. Пиоглитазон селективно ингибирует  $\gamma$ -рецепторы PPAR,

влияя на метаболизм липидов и углеводов, и в эксперименте положительно изменяет фенотип мышей с PKD1 мутацией [89]. Агонист PPAR $\beta/\delta$  Seladelpar у 181 пациента с дислипидемией в дозе 50 или 100 мг/сут в течение 8 нед в виде монотерапии или в сочетании с аторвастатином снижал в крови ЛНП-ХС на 18–43%, не ЛВП-ХС – на 18–41%, ТГ – на 26–30%, апоВ – на 20–38%. Переносимость препарата была хорошей, однако, отмечалось повышение в плазме PCSK9, требующее уточнения причин.

Дислипидемия, подлежащая лечению, у больных на перитониальном диализе (ПД) встречается чаще, чем у гемодиализных пациентов (78,6 и 61%), и более атерогенна с повышенным риском ССО [90]. Основными ее проявлениями являются выраженная гипертриглицеридемия, повышение в циркуляции ЛНП, нагруженных холестерином, и с увеличенной фракцией коротких плотных ЛНП (small dense LDL, sdLDL), являющейся наиболее атерогенной, а также повышенным уровнем апоВ и La.

Причинами липидных нарушений являются абсорбция декстрозы из внутрибрюшинного диализующего раствора (ДР) с гипергликемией и закономерным увеличением синтеза инсулина и легкой степени гипоальбуминемия, обусловленная утечкой 5–10 г/сут альбумина в диализующий раствор. Гипоальбуминемия сопровождается повышенной продукцией альбумина и ЛОНП печенью, как и при нефротическом синдроме, а свойственное уремии снижение активности липопротеиновой липазы вызывает нарушение липолиза ЛОНП с развитием гипертриглицеридемии. Одновременно у больных снижается продукция ЛВП и увеличивается их клиренс [91].

В репрезентативном РКИ SHARP [92] с участием 9270 больных с ХБП с последующим наблюдением в течение 4,5 лет было показано, что симвастатин (20 мг/сут.) в сочетании с эзетимибом (10 мг/сут) на 7% снижают у больных частоту ССО.

Дислипидемия является важнейшей причиной высокой сердечно-сосудистой и общей смертности у больных на ПД и основанием для лечения статинами. Лечение статинами рекомендуется и реципиентам почечного трансплантата с учетом антидислипидемических и плейотропных эффектов этих препаратов. А. Jardine и соавт. [93] в исследовании ALERT в течение 5–6 лет и с дальнейшим продлением еще на 2 года Holdaas [94] наблюдали более 2000 реципиентов почечного трансплантата, из которых 1050 лечились флувастатином (90 мг/сут) и 1052 получали плацебо. У

реципиентов основной группы ЛНП-ХС снизился с 4,1 до 2,5 ммоль/л, на 29% уменьшилась сердечная смертность и частота нелетальных инфарктов миокарда, но летальность от общих причин и частота отторжения в группах не различались, свидетельствуя, что статины не оказывают отрицательного влияния на трансплантат. Это подтверждено и в других исследованиях [95, 96].

В последние годы для лечения больных с неопластическими процессами, включая онкогематологию, сердечно-сосудистыми и воспалительными заболеваниями стали использовать ингибиторы эпигенетической модификации. Самым востребованным препаратом этой группы считается Апабеталон (Aprobetalon RVX-208) – небольшая молекула, взаимодействующая с бромодоменами (BRD) BET-протеинов, способных распознавать ацетилованный лизин – компонент хроматина, индуцирующий посттрансляционную модификацию через экспрессию соответствующих генов. Согласно В. Suarez-Alvarez и соавт. [97], ингибирование бромодомена BRD4 уменьшает у лабораторных животных почечный интерстициальный фиброз при односторонней перевязке мочеточника и склероз гломерулярной базальной мембраны у мышей с гломерулонефритом, вызванном инфузией ангиотензина II. Нейтрализация BRD4 при аутосомно-доминантном поликистозе почек способна тормозить увеличение объема кист [98]. Ингибирование BRD4, снижая активность факторов роста и экспрессию рецепторов, также положительно влияет и на фиброз печени у человека.

S. Wasiak и соавт. [99] в 169 пробах плазмы 8 больных с нарушенной функцией почек при протеомном анализе обнаружили 42 сигнальных протеина, ответственных за воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, кальцификацию, нарушение коагуляции и иммунитета. Через 12 ч после однократного введения апобеталона в плазме снизились уровень сигнальных протеинов и маркеров активности воспаления (хемокины, цитокины, интерлейкин-6, остеопонтин, активатор ингибитора плазминогена) и тяжесть заболевания. При post-hoc анализе у 35 больных с ХБП (исходная СКФ < 60 мл/мин) с кардиологическими осложнениями, получавших в течение 24–26 нед Апабеталон (200 мг/сут), значимо (на 14%) уменьшились активность щелочной фосфатазы, являющейся маркером ССО, кальцификация и летальность. У пациентов с ХБП повысилась на 3,4% СКФ, снизившаяся в контрольной группе за полгода на 5,8% [100]. К. Kalantar-Zadeh и соавт. [101] наблюдали 288 больных со СКФ менее 60 мл/мин. 124 пациента

в течение 20–32 мес (в среднем 27 мес) получали Апабеталон, остальные – плацебо. ССО в группе Апабеталона случались в 2 раза реже, чем у получавших плацебо 164 больных.

1-BET151 – молекула, аналогичная Апабеталону, угнетает пролиферацию макрофагов (in vitro) и развитие интерстициального фиброза у мышей с односторонним лигированием мочеточника [102]. У больных на хроническом ГД и реципиентов почечного трансплантата количество метилированных участков ДНК на фоне применения ингибиторов модификации было значимо меньше, чем у не получавших ЗПТ [103]. Таким образом, использование ингибиторов бромодоменов способно влиять на неблагоприятную эпигенетическую модификацию у больных с заболеванием почек.

Ингибиторы PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) – новый класс гиполипидемических препаратов, широко применяемый в клинической практике. PCSK9 – сериновая протеаза с порядковым номером 9, экспрессированная в основном в печени, а также в поджелудочной железе и кишечнике. Протеаза, взаимодействующая с рецепторами ЛНП на гепатоцитах, вызывает деградацию рецепторов, что повышает ЛНП-ХС в циркуляции. Ингибирование PCSK9 сохраняет рецепторы, захватывающие ЛНП-ХС, снижает ЛНП-ХС концентрацию в крови [104]. При генетических нарушениях с повышением функции PCSK9 развивается аутосомно-доминантная гиперхолестеринемия, а при снижении функции уменьшаются в крови содержание ЛНП-ХС и риск ССО [105].

Эффективными ингибиторами PCSK9 являются моноклональные антитела Evolocumab [106] и Alirocumab [107], которые с 2-недельным интервалом вводят подкожно больным с гиперхолестеринемией.

Снижает ЛНП-ХС и назначаемая перорально бемпедоевая кислота (БК), пролекарство, которое при участии ацил-СоА-синтетазы (ACSVL1) превращается в активный метаболит ETC-1002-СоА. Метаболит ингибирует аденозинтрифосфат лиазу, снижающую уровень ацил-СоА, необходимого для поддержания активности HMG-СоА. Последняя участвует в синтезе холестерина и является мишенью для статинов. Уменьшение синтеза ХС активирует печеночные рецепторы ЛНП с последующим снижением ЛНП-ХС в циркуляции.

В 40-месячном исследовании S. Nissen и соавт. [108] назначали бемпедоевую кислоту (БК) в дозе 120 мг/сут 6992 пациентам, не толерантным к статинам. 6078 участников исследования, не получавших БК, служили контролем. У лечив-

шихся испытуемых на 29% реже возникали ССО (инсульты, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда), реже возникала необходимость госпитализации, но общая и сердечная летальность не уменьшилась. Побочными явлениями были развитие подагры (в 3,5%), холелитиаза (в 2,1%), мочевиная инфекция (в 4,3%) [109].

Поскольку ASCVLI содержится в печени и отсутствует в мышцах, лечившиеся больные не страдали миопатией, но наблюдались случаи разрыва сухожилий и снижение СКФ. Не рекомендуется назначать бемпедоевую кислоту совместно со статинами и фибратами [110].

Для снижения в крови ЛНП-ХС, в том числе у больных на ЗПТ, с успехом применяются ингибиторы мРНК. Один из таких ингибиторов Инклизирин (торговое наименование *Subrala*) – короткая интерферирующая РНК (siRNA), супрессирующая продукцию PCSK9 печенью, что увеличивает экспрессию ЛНП-рецепторов на мембране гепатоцитов, снижая ЛНП-ХС в крови [111]. В трех 18-месячных РКИ (*Orion 9, 10, 11*) установлено, что к концу исследования ЛНП-ХС снизился на 38,1%, в то время как в контрольной группе – повысился на 8,2%, причем частота серьезных побочных реакций в основной и контрольной группе была примерно одинаковой. При совместном приеме Инклизирин со статинами снижение ЛНП-ХС было более выраженным (на 52,3%) в отсутствие учащения побочных реакций, в том числе у больных с ХБП с нарушенной функцией почек [112].

Печеночный X-рецептор (LXR) представляет транскрипционный фактор, регулирующий метаболизм липидов, положительно влияя на РТХС, воспаление, снижая абсорбцию ХС в ЖКТ. Его активация в макрофагах повышает РТХС, но агонисты LXR не используются для лечения дислипидемии ввиду усугубления гипертриглицеридами, вызывая липогенез и другие побочные эффекты [113]. Считают, что Инклизирин и ингибиторы PCSK9 открывают новую эру в лечении гиперхолестеринемии [114].

Ангиопоетин-подобный протеин (ANGPTL), кодируемый соответствующим геном (ANGPTL3) на хромосоме Trp31, содержит 400 аминокислот и секретируется исключительно печенью [115]. ANGPTL влияет также на метаболизм ТГ, его N-терминальный домен увеличивает содержание ТГ в циркуляции через обратимое ингибирование активности липопротеиновой липазы (ЛПЛА), повышающей клиренс содержащих ТГ хиломикрон и липопротеинов (TRL), а также формирование ремнантных и ЛПП. Ингибция ANGPTL3

снижает в крови уровень ТГ, апоВ, ЛНП-ХС и ЛВП-ХС [116, 117].

Фармакологическое ингибирование ANGPTL3 является обещающей стратегией коррекции дислипидемии.

Эвинакумаб (*Evinacumab*) – моноклональные антитела, взаимодействующие с С-терминалом фрагментом домена ANGPTL3, снижает у испытуемых с гиперхолестеринемией (1-я фаза РКИ) уровень в крови ТГ на 76% и ЛНП-ХС – на 23%, однако, эффективность лечения зависит от функциональной сохранности ЛНП-рецепторов [118].

У 44 пациентов для коррекции семейной гиперхолестеринемии использовали подкожное введение антисмыслового олигонуклеотида ANGPTL3, взаимодействующего с матричной РНК (mRNA) в дозе от 20 до 80 мг в течение 6 нед. Помимо существенной коррекции липидных сдвигов, олигонуклеотид оказывал противовоспалительное и антиангиогенное действие [119].

Мипомерсен (*Mipomersen*) – антисмысловый нуклеотид, связываясь с апоВ100 мРНК, вызывает ее деградацию. У пациентов, получающих Мипомерсен, снижается продукция ЛНП, ЛОНП и Lp(a). Препарат может использоваться у больных с умеренной дислипидемией [120, 121]. В качестве дополнительного препарат назначают гомозиготам с семейной гиперхолестеринемией. Мипомерсен ингибирует продукцию апоВ, снижая его уровень в сыворотке и ЛНП-ХС [122]. Препарат не вызывает серьезных побочных реакций, однако, при длительном применении рекомендуется мониторировать активность печеночных трансфераз.

Аполипопротеин С-III (апоС-III), синтезируемый в печени, регулирует уровень ТГ в плазме, а также является компонентом TRL (триглицериды, обогащающие липопротеины – TG rich LP), ингибирует активность ЛППЛ, захват печенью ремнантных TRL и конверсию ЛОНП в ЛНП. Воланесорсен (*Volanesorsen*) представляет антисмысловый олигонуклеотид, вызывающий деградацию печеночной апоС-III мРНК. В проведенном D. Gaudet и соавт. исследовании Воланесорсен дозозависимо снижал у больных с гипертриглицеридемией содержание в циркуляции апоС-III и на 70% уровень ТГ. В последующем положительные эффекты препарата подтверждены в РКИ COMPASS у больных с мультифакторной хиломикронемией и диабетом [123].

У больных с ХБП, наряду с традиционными факторами риска, дислипидемия в значительной степени связана с дефектами ЛВП, и коррекции этих нарушений посвящено множество исследований.

Инфузии реконструированных ЛВП использовались у больных с генетическими нарушениями, например, при болезни Танжера или дефектом АВСА1 кассетного транспортера.

Редкая болезнь Танжера (описано около 100 случаев) характеризуется отсутствием в циркуляции ЛВП, накоплением эфиров ХС в ретикуло-эндотелиальной системе с развитием гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии, периферической нейропатии, помутнением роговицы и ССО [124, 125]. Эффект от инфузии ЛВП был умеренным, а при реконструкции ЛВП следует учитывать, что максимальное воздействие ассоциировано с ЛВП небольшого размера, в то время как в циркуляции у больных с ХБП преобладают большие ЛВП [126].

Использование реконструированных апоА-I оказалось весьма затратным и в дальнейшем для восстановления функциональности ЛВП стали применять миметики апоА-I, позволяющие улучшить антиоксидантные и противовоспалительные свойства ЛВП, активировать РТХС и доставку экстрагированного ХС в печень, повысить продукцию эндотелиям NO как в эксперименте, так и у больных с ХБП.

N. Vaziri и соавт. [127] к культуре эндотелия аорты человека добавляли плазму здоровых лиц и больных на гемодиализе. В плазме больных содержание ЛВП было снижено, как и их функциональность. Добавление к плазме больных 4F-миметика апоА-I предупреждало окисление ЛВП и восстанавливало другие функции ЛВП. У мышей апоА-I миметики редуцировали атеросклеротические изменения сосудов, однако, пептидные миметики, состоящие из кислот, требовали парентерального введения [128]. Методы синтеза миметиков из D-аминокислот расширили возможности их применения [129]. Существуют пептидные миметики, стимулирующие апоЕ, апоJ и другие аполипопротеины, однако, в последние годы применение миметиков в клинической практике снизилось и не упоминается в Рекомендациях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липопротеины являются не только важнейшими регуляторами метаболизма липидов, доставляя ХС, ТГ, фосфолипиды и другие соединения в органы и ткани, но и обладают широким набором функций, влияющих на многие другие процессы в организме человека. Например, ЛВП посредством АВСА1 кассетного транспортера осуществляют экструдицию ХС из стенок артерий, замедляя развитие атеросклеротических нарушений, в то время как ЛНП-ХС являются фактором риска ССО.

Генетические нарушения и приобретенные заболевания, включая болезни почек, способны влиять на функциональность липопротеинов. Так, из апоА-I – основного компонента липопротеинов могут формироваться амилоидные фибриллы, а при ХБП ЛВП утрачивают анти-оксидантные и противовоспалительные способности и приобретают провоспалительный фенотип, ускоряя прогрессирование нефропатии.

Для лечения дислипидемии и предупреждения ССО повсеместно с определенным успехом применяются статины часто совместно с препаратами, уменьшающими абсорбцию холестерина в ЖКТ. Сравнительно недавно появились лекарственные средства с отличным от статинов механизмом действия. Так, бемпедоевая кислота – сериновая протеаза, не только снижает в циркуляции ЛНП-ХС, но и протеинурию у больных с ХБП, замедляя прогрессирование нефропатии.

В настоящее время для коррекции дислипидемии и лечения многих других заболеваний стали применять препараты на основе микро- и интерферирующих РНК и антисмысловые липиды, влияющие на эпигенетические нарушения. Этим препаратам в предлагаемом обзоре уделено особое внимание.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Attman P, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int Suppl* 1991;31:16–23
2. Sarnak M, Levey A, Schoolwerth A et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2151–2169. doi: 10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80
3. Moorhead J, Chan M, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982;2(8311):1309–1311. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91513-6
4. Barr D, Russ E, Eder H. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med* 1951;11(4):480–493. doi: 10.1016/0002-9343(51)90183-0
5. Kannell W, Castelli W, Gordon T et al. Serum cholesterol, lipoprotein and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74(4):1–12. doi: 10.7326/0063-4819-74-11
6. Assmann G, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetic mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116(6):1713–1721. doi: 10.1026/0002-8703(88)90220-7
7. Gordon D, Probstfield J, Garrison R et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79(1):8–15. doi: 10.1161/01.cir.79.1.8
8. Khara A, Cuchel M, de la Llera-Moya M et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(2):127–135. doi: 10.1056/NEJMoa1001689

9. Bauer L, Kern S, Rogacev K et al. HDL Cholesterol efflux capacity and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(2):246–247. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.054
10. Kopecky C, Ebtehaj S, Genser B et al. HDL cholesterol efflux does not predict cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(3):769–775. doi: 10.1681/ASN.2016030262
11. Wang N, Silver D, Costet P, Tall A. Specific binding of ApoA-I, enhanced cholesterol efflux, and altered plasma membrane morphology in cells expressing ABC1. *J Biol Chem* 2000;275(42):33053–33058. doi: 10.1074/jbc.M005438200
12. Von Eckardstein A, Nofer J, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(1):13–27. doi: 10.1161/01.atv.21.1.13
13. Shen W, Azhar S, Kraemer B. SP-B1: a unique multi-functional receptor for cholesterol influx and efflux. *Ann Rev Physiol* 2018;80(1):95–116. doi: 10.1146/annurev-physiol-0213170121550
14. Kopecky C, Haidinger M, Grünberger R et al. Restoration of renal function does not correct impairment of uremia HDL properties. *JASN* 2015;26(3):565–575. doi: 10.1681/ASN.2013111219
15. Kawachi K, Kataoka H, Manabe S et al. Low HDL cholesterol as predictor chronic kidney disease progression. *Heart Vessels* 2019;39(9):1440–1455. doi: 10.1007/s00380-019-013-75-4
16. Li Y, Zhao M, He D et al. HDL in diabetic nephropathy has less effect in endothelial repairing than diabetes without complications. *Lipid Health Dis* 2016;15:76. doi: 10.1186/s12944-016-0246-z
17. Wang O, Ferreira D, Nelson S et al. Metabolic charectization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Med* 2018;16(1):17. doi: 10.1186/s12916-018-1008-8
18. Lopez-Hollin J, Cantarell C, Jimeno I et al. A form of lipoprotein A-1 is found specifically in relapses of focal segmental glomerulosclerosis following transplantation. *Am J Tranpl* 2013;13(2):493–500. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04335.x
19. Shen H, Xu Y, Lu J et al. Small low-dense lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrology* 2016;17:143. doi: 10.1186/s12882-016-0358-8
20. Tumor Z, Shimizu H, Enomoto A et al. Indoxyl sulfate up-regulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kappaB activation. *Am J Nephrol* 2010;31(5):435–441. doi: 10.1159/000299798
21. Noto H, Hara M, Karasawa K et al. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase binds to all the murine lipoproteins, conferring protection against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(5):829–835. doi: 10.1161/01.ATV.0000067701.09398.18
22. Panichi V, Maggiore U, Taccola D et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1154–1160. doi: 10.1093/ndt/gfh052
23. Bergstrom J, Heimbürger O, Lindholm B, Qureshi A. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 1995;6:573
24. Wang G, Zhang Q, Zhao X et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipid Res* 2020;19:204. doi: 10.1186/s12944\_020\_01382-9
25. Wang G, Dang J, Li J et al. The role of high-density lipoprotein in COVID-19. *Frontiers in pharmacology* 2021;12:720283. doi: 10.3389/fphaz.2021.720283
26. Tangirala R, Tsukamoto K, Chin S et al. Regression of atherosclerosis induced by liver-directed gene transfer of apolipoprotein A-I in mice. *Circulation* 1999;100(17):1816–1822. doi: 10.1161/01.CIR.100.17.1816
27. Moradi H, Pahl M, Elahimehr R, Vaziri N. Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease. *Transl Res* 2009;153(2):77–85. doi: 10.1016/j.trsl.2008.11.007
28. Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Kamranpour N et al. HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(9):1149–1156. doi: 10.1038/sj.ki.5002491
29. Vaziri N, Moradi H, Pahl M et al. In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int* 2009;76(4):437–444. doi: 10.1038/ki.2009.177
30. Rubinow K, Henderson C, Robinson-Cohen C et al. Kidney function is associated with an altered protein composition of high-density lipoprotein. *Kidney Int* 2017;92(6):1526–1535. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.020
31. Kimak E, Ksiazek A, Solski J. Disturbed lipoprotein composition in non-dialyzed, hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and post-transplant patients with chronic renal failure. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(1):64–69. doi: 10.1515/CCLM.2006.013
32. Sunder-Plassmann G, Födinger M, Säemann MD. Cardiovascular disease mortality in kidney transplant recipients: no light at the end of the tunnel? *Am J Kidney Dis* 2012;59(6):754–757. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.022
33. Ortiz A, Covic A, Fliser D et al. Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet* 2014;383(9931):1831–1843. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60384-6
34. Oterdoom LH, de Vries AP, van Ree RM et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in renal transplant recipients versus the general population. *Transplantation* 2009;87(10):1562–1570. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a4bb80
35. Kopecky C, Haidinger M, Birner-Grünberger R et al. Restoration of renal function does not correct impairment of uremic HDL properties. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(3):565–575. doi: 10.1681/ASN.2013111219
36. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):293–303. doi: 10.1681/ASN.2006070795
37. Annema W, Dikkers A, de Boer J et al. HDL Cholesterol efflux predicts graft failure in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(2):595–603. doi: 10.1681/ASN.2014090857
38. Honda H, Hirano T, Ueda M et al. Associations among apolipoproteins, oxidized high-density lipoprotein and cardiovascular events in patients on hemodialysis. *PLoS One* 2017;12(5):e0177980. doi: 10.1371/journal.pone.0177980
39. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995;96(6):2758–2767. doi: 10.1172/JCI118345
40. Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M et al. Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(5):934–947. doi: 10.1681/ASN.2011070668
41. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010;121(1):110–122. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.836346
42. Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation* 2013;127(8):891–904. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.108753
43. Wang K, Zelnick LR, Hoofnagle AN et al. HFM Study. Alteration of HDL Protein Composition with Hemodialysis Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(8):1225–1233. doi: 10.2215/CJN.11321017
44. Besler C, Heinrich K, Rohrer L et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 2011;121(7):2693–2708. doi: 10.1172/JCI42946
45. Boes E, Fliser D, Ritz E et al. Apolipoprotein A-IV predicts

progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(2):528–536. doi: 10.1681/ASN.2005070733

46. Kollerits B, Krane V, Drechsler C et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Apolipoprotein A-IV concentrations and clinical outcomes in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus—a post hoc analysis of the 4D Study. *J Intern Med* 2012;272(6):592–600. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02585.x

47. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2017;38(20):1597–1607. doi: 10.1093/eurheartj/ehx118

48. Schlesinger S, Sonntag SR, Lieb W, Maas R. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2016;11(11):e0165811. doi: 10.1371/journal.pone.0165811

49. Zhou LL, Hou FF, Wang GB et al. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. *Kidney Int* 2009;76(11):1148–1160. doi: 10.1038/ki.2009.322

50. Waddington CH. Basic ideas of biology. Moscow, Mir, 1970, p. 11–38

51. Susztak K. Understanding the epigenetic syntax for the genetic alphabet in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(1):10–17. doi: 10.1681/ASN.2013050461

52. Reddy MA, Natarajan R. Recent developments in epigenetics of acute and chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2015;88(2):250–261. doi: 10.1038/ki.2015.148

53. Au-Yeung KK, Woo CW, Sung FL et al. Hyperhomocysteinemia activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells via oxidative stress. *Circ Res* 2004;94(1):28–36. doi: 10.1161/01.RES.0000108264.67601.2C

54. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation* 2011;123(16):1763–1770. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000588

55. Wing MR, Devaney JM, Joffe MM et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. DNA methylation profile associated with rapid decline in kidney function: findings from the CRIC study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):864–872. doi: 10.1093/ndt/gft537

56. Bomsztyk K, Denisenko O. Epigenetic alterations in acute kidney injury. *Semin Nephrol* 2013;33(4):327–340. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.05.005

57. Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy-emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(9):517–530. doi: 10.1038/nrneph.2014.116

58. Baek D, Villén J, Shin C et al. The impact of microRNAs on protein output. *Nature* 2008;455(7209):64–71. doi: 10.1038/nature07242

59. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005;120(1):15–20. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.035

60. John B, Enright AJ, Aravin A et al. Human microRNA targets. *PLoS Biol* 2004;2(11):e363. doi: 10.1371/journal.pbio.0020363

61. Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, Moore KJ. MicroRNAs in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2011;22(2):86–92. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283428d9d

62. Allen RM, Marquart TJ, Albert CJ et al. miR-33 controls the expression of biliary transporters, and mediates statin- and diet-induced hepatotoxicity. *EMBO Mol Med* 2012;4(9):882–895. doi: 10.1002/emmm.201201228

63. Canfrán-Duque A, Ramírez CM, Goedeke L et al. microRNAs and HDL life cycle. *Cardiovasc Res* 2014;103(3):414–422. doi: 10.1093/cvr/cvu140

64. Trionfini P, Benigni A. MicroRNAs as master regulators of glomerular function in Health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1686–1696. doi: 10.1681/ASN.2016101117

65. Bhatt K, Mi QS, Dong Z. microRNAs in kidneys: biogenesis,

regulation, and pathophysiological roles. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(3):F602–610. doi: 10.1152/ajprenal.00727.2010

66. Kato M, Park JT, Natarajan R. MicroRNAs and the glomerulus. *Exp Cell Res* 2012;318(9):993–1000. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.034

67. Gebeshuber CA, Kornauth C, Dong L et al. Focal segmental glomerulosclerosis is induced by microRNA-193a and its downregulation of WT1. *Nat Med* 2013;19(4):481–487. doi: 10.1038/nm.3142

68. Huang Z, Zhang Y, Zhou J, Zhang Y. Urinary exosomal miR-193a can be a potential biomarker for the diagnosis of primary focal segmental glomerulosclerosis in children. *Biomed Res Int* 2017;7298160. doi: 10.1155/2017/7298160

69. Khoshmirsafa M, Kianmehr N, Falak R et al. Elevated expression of miR-21 and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells as potential biomarkers for lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 2019;22(3):458–467. doi: 10.1111/1756-185X.13410

70. Hashad DI, Abdelmagid MH, Elsherif SH. microRNA146a expression in lupus patients with and without renal complications. *J Clin Lab Anal* 2012;26(1):35–40. doi: 10.1002/jcla.20501

71. Tangtanatakul P, Klinchanhom S, Sodsai P et al. Down-regulation of let-7a and miR-21 in urine exosomes from lupus nephritis patients during disease flare. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2019;37(4):189–197. doi: 10.12932/AP-130318-0280

72. Solé C, Moliné T, Vidal M et al. An exosomal urinary miRNA signature for early diagnosis of renal fibrosis in lupus nephritis. *Cells* 2019;8(8):773. doi: 10.3390/cells8080773

73. Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T et al. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte injury in autoimmune glomerulonephritis. *PLoS One* 2014;9(10):e110383. doi: 10.1371/journal.pone.0110383

74. Kouri NM, Stangou M, Lioulios G et al. Serum levels of miR-148b and Let-7b at diagnosis may have important impact in the response to treatment and long-term outcome in IgA nephropathy. *J Clin Med* 2021;10(9):1987. doi: 10.3390/jcm10091987

75. Barratt J, Pawluczyk I, Selvaschandani H. Clinical application of microRNAs in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2022;gfac230. doi: 10.1093/ndt/gfac230

76. Setten RL, Rossi JJ, Han SP. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18(6):421–446. doi: 10.1038/s41573-019-0017-4

77. Machin N, Ragni MV. An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *J Blood Med* 2018;9:135–140. doi: 10.2147/JBM.S159297

78. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448–1454. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.072

79. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177

80. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9784):2181–2192. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3

81. Nikolic D, Nikfar S, Salari P. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Effects of statins on lipid profile in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2013;29(5):435–451. doi: 10.1185/03007995.2013.779237

82. Annema W, von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implications for diagnostics and therapy. *Transl Res* 2016;173:30–57. doi: 10.1016/j.trsl.2016.02.008

83. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195–2207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646

84. Moradi H, Streja E, Kashyap ML et al. Elevated high-

- density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1554–1562. doi: 10.1093/ndt/gfu022
85. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(10):1057–1066. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009
86. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrates therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):3C–18C. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.016
87. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(6):410–418. doi: 10.1056/NEJM199908053410604
88. Guan Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(11):2801–2815. doi: 10.1097/O1.ASN.0000139067.83419.46
89. Muto S, Aiba A, Saito Y et al. Pioglitazone improves the phenotype and molecular defects of a targeted Pkd1 mutant. *Hum Mol Genet* 2002;11(15):1731–1742. doi: 10.1093/hmg/11.15.1731
90. Prichard S. Management of hyperlipidemia in patients on peritoneal dialysis: current approaches. *Kidney Int Suppl* 2006;103:S115–S117. doi: 10.1038/sj.ki.5001926
91. Heimbürger O. Statins and lipid-lowering strategies in PD. In book *Peritoneal Dialysis*. Ed. C Ronco, M Rosner, C Crepaldi. Karger, Vicenza. 2012, 178, 106–110. doi: 10.1159/000337828
92. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160(5):785–794. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012
93. Jardine A, Holdaas H, Fellström B et al. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant* 2004;4(6):988–995. doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00445.x
94. Holdaas H, Fellström B, Cole E et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005;5(12):2929–2936. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01105.x
95. Mach F, Ray K, Wiklund O et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39(27):2526–2539. doi: 10.1093/eurheartj/ehy182
96. Filler G, Taheri S, McIntyre C et al. Chronic kidney disease stage affects small, dense low-density lipoprotein but not glycated low-density lipoprotein in younger chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin Kidney J* 2018;11(3):383–388. doi: 10.1093/ckj/sfx115
97. Suarez-Alvarez B, Morgado-Pascual JL, Rayego-Mateos S et al. Inhibition of bromodomain and extraterminal domain family proteins ameliorates experimental renal damage. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(2):504–519. doi: 10.1681/ASN.2015080910
98. Zhou X, Fan LX, Peters DJ et al. Therapeutic targeting of BET bromodomain protein, Brd4, delays cyst growth in ADPKD. *Hum Mol Genet* 2015;24(14):3982–3993. doi: 10.1093/hmg/ddv136
99. Wasiak S, Tsujikawa LM, Halliday C et al. Benefit of Apabetalone on Plasma Proteins in Renal Disease. *Kidney Int Rep* 2017;3(3):711–721. doi: 10.1016/j.ekir.2017.12.001
100. Kulikowski E, Halliday C, Johansson J et al. Apabetalone mediated epigenetic modulation is associated with favorable kidney function and alkaline phosphatase profile in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(2):449–457. doi: 10.1159/000488257
101. Kalantar-Zadeh K, Schwartz GG, Nicholls SJ et al. BETonMACE Investigators. Effect of apabetalone on cardiovascular events in diabetes, ckd, and recent acute coronary syndrome: results from the BETonMACE randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(5):705–716. doi: 10.2215/CJN.16751020
102. Xiong C, Masucci MV, Zhou X et al. Pharmacological targeting of BET proteins inhibits renal fibroblast activation and alleviates renal fibrosis. *Oncotarget* 2016;7(43):69291–69308. doi: 10.18632/oncotarget.12498
103. Witaszp A, Luttrupp K, Qureshi AR et al. Longitudinal genome-wide DNA methylation changes in response to kidney failure replacement therapy. *Sci Rep* 2022;12(1):470. doi: 10.1038/s41598-021-04321-5
104. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372(16):1500–1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858
105. Leren T. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2004;65(5):419–422. doi: 10.1111/j.0009-9163.2004.0238.x
106. Kosmas C, Arjona C, DeJesus E et al. Alirocumab in the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Med Rev Ther* 2017;9(1):1–5. doi: 10.1177/117925817690768
107. Kosmas C, Pantou D, Sourlas A et al. New and emerging lipid-modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Drugs Context* 2021;10:2021-8-3, doi: 10.7573/dic.2021-8-3
108. Nissen S, Lincoff M, Brennan D et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023;388(15):1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024
109. Cicero A, Pontremoli R, Fogacci F et al. Effect of Bempedoic acid on serum uric acid and related outcomes: a systematic review and meta-analysis of the available phase 2 and phase 3 clinical studies. *Drug Saf* 2020;43(8):727–736. doi: 10.1007/s40264-020-00931-6
110. Keaney J. Bempedoic Acid and the prevention of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2023;388(15):1427–1430. doi: 10.1056/NEJMe2300793
111. Ray K, Wright R, Kallend D et al. Two phase 3 trials of Inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387
112. Dyrbus K, Gašior M, Penson P et al. Inclisiran-new hope in the management of lipid disorders? *J Clin Lipidol* 2020;14(1):16–27. doi: 10.1016/j.jacl.2019.11.001
113. Baranowski M. Biological role of liver X receptors. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 Suppl 7:31–55
114. German C, Shapiro M. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs* 2020;34(1):1–9. doi: 10.1007/s40259-019-00399-6
115. Kersten S. Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13(12):731–739. doi: 10.1038/nrendo.2017.119
116. Biterova E, Esmaeeli M, Alanen H et al. Structures of Angptl3 and Angptl4, modulators of triglyceride levels and coronary artery disease. *Sci Rep* 2018;8(1):6752. doi: 10.1038/s41598-018-25237-7
117. Li N, Wang X, Xu Y et al. Identification of a novel liver x receptor agonist that regulates the expression of key cholesterol homeostasis genes with distinct pharmacological characteristics. *Mol Pharmacol* 2017;91(4):264–276. doi: 10.1124/mol.116.105213
118. Kersten S. Bypassing the LDL receptor in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;383(8):775–776. doi: 10.1056/NEJMe2023520
119. Graham M, Lee R, Brandt T et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;377(3):222–232. doi: 10.1056/NEJMoa1701329
120. Nurmohamed N, Dallinga-Thie G, Stroses L et al. Targeting apoC-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18(6):355–361. doi: 10.1080/14779072.2020.1768848
121. Akdim E, Visser M, Tribble D et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010;105(10):1413–1419. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.003
122. Vuorio A, Tikkanen M, Kovanen P. Inhibition of hepatic mi-

croosomal triglyceride transfer protein – a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:263–270. doi: 10.2147/VHRM.S36641

123. Gouni-Berthold I, Alexander V, Yang O et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(5):264–275. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00046-2

124. Bodzioch M, Orsó E, Klucken J et al. The gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease. *Nat Genet* 1999;22(4):347–351. doi: 10.1038/11914

125. Rust S, Rosier M, Funke H et al. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1. *Nat Genet* 1999;22(4):352–355. doi: 10.1038/11921

126. Du XM, Kim MJ, Hou L et al. HDL particle size is a critical determinant of ABCA1-mediated macrophage cellular cholesterol export. *Circ Res* 2015;116(7):1133–1142. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305485

127. Vaziri N, Moradi H, Pahl M et al. In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int* 2009;76(4):437–444. doi: 10.1038/ki.2009.177

128. Navab M, Anantharamaiah G, Garber H et al. Oral administration of an apoA-I mimetic peptide synthesized from D-amino acids dramatically reduces atherosclerosis in mice independent of plasma cholesterol. *Circulation* 2002;105(3):290–292. doi: 10.1161/hc0302.103711

129. Navab M, Ruchala P, Waring A et al. A novel method for oral delivery of apolipoprotein mimetic peptides synthesized

from all L-amino acids. *J Lipid Res*, 2009, 50(8), 1538–1547. doi: 10.1194/jlr.M800539-JLR200

#### Сведения об авторе:

Проф. Ермоленко Валентин Михайлович, д-р мед. наук 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, кафедра нефрологии и гемодиализа. E-mail: v.m.ermolenko@gmail.com. ORCID: 0009-0001-5725-0241

#### About the author:

Prof. Valentin M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci 123242, Russia, Moscow, 2/1 Barrikadnaya Str., bid. 1. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Department of Nephrology and Hemodialysis, e-mail: v.m.ermolenko@gmail.com. ORCID: 0009-0001-5725-0241

#### Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. Author declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 20.11.2023;  
одобрена после рецензирования 28.12.2023;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 20.11.2023;  
approved after reviewing 28.12.2023;  
accepted for publication 19.01.2024

© В.В. Снопков, С.В. Байко, 2024  
УДК 616.629 : 616.9-053.2]-07-08-084.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-30-42  
EDN: КТМУУТ

## ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

*Владимир Владимирович Снопков<sup>1</sup>✉, Сергей Валерьевич Байко<sup>2</sup>*

<sup>1,2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

<sup>1</sup> vsnopkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4904-4480>

<sup>2</sup> baiko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5860-856X>

### РЕФЕРАТ

Инфекция мочевой системы (ИМС) относится к наиболее частым бактериальным заболеваниям в детском возрасте. Трудность диагностики и своевременного назначения адекватной терапии связаны с различиями в клиническом течении заболевания в разных возрастных группах, локализации инфекционного процесса (верхние и нижние мочевые пути), методах сбора мочи и интерпретации полученных результатов. Возможность проведения и объем инструментальной диагностики также варьируют в зависимости от региона и особенностей организации системы здравоохранения. Проблема возрастающей резистентности микроорганизмов усугубляется зачастую избыточным назначением антимикробных химиопрепаратов, что приводит к сужению спектра доступных лекарственных средств и возможности их применения в соответствующих возрастных группах. Все вышеизложенное объясняет отсутствие единых подходов и существование множества как международных, так и локальных клинических рекомендаций по проблеме ИМС. В настоящем обзоре освещены особенности проведения сбора мочи у не и приученных к туалету детей, а также рассмотрены допущения и ограничения использования скрининговых методов анализа мочи. Представлены показания к проведению посева мочи и различия в интерпретации результатов в зависимости от метода получения образца мочи, а также данные о современных инструментальных методах диагностики и стратегиях их применения в практической деятельности. Приведена сравнительная характеристика актуальных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ИМС у детей.

**Ключевые слова:** дети, инфекция мочевой системы (ИМС), клинические практические рекомендации, цистит, острый пиелонефрит, методы сбора мочи, посев мочи, инструментальная диагностика, антимикробная химиотерапия, противорецидивная терапия

**Для цитирования:** Снопков В.В., Байко С.В. Обзор клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике инфекции мочевой системы у детей. *Нефрология* 2024;28(1):30-42. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-30-42. EDN: КТМУУТ

## REVIEW OF CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN

*Vladimir V. Snopkov<sup>1</sup>✉, Sergey V. Baiko<sup>2</sup>*

<sup>1,2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>1</sup> vsnopkov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4904-4480>

<sup>2</sup> baiko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5860-856X>

### ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial diseases in childhood. The difficulty of diagnosis and timely administration of adequate therapy is associated with differences in the clinical course of the disease in different age groups, localization of the infectious process (upper and lower urinary tract), methods of urine collection and interpretation of the obtained results. The possibility and amount of instrumental diagnostics also varies depending on the region and the specifics of the organization of the healthcare system. The problem of increasing resistance of microorganisms is aggravated by the often-excessive prescription of antimicrobial chemotherapy drugs, which leads to a narrowing of the range of available drugs and the possibility of their use in appropriate age groups. All of the above explains the lack of uniform approaches and the existence of many international and local clinical recommendations on the problem of UTI. This review highlights the features of urine collection in non- and toilet-trained children and also discusses the assumptions and limitations of using screening methods for urinalysis. Indications for urine culture and differences in the interpretation of results depending on the method of obtaining a urine sample are presented, as well as data on modern instrumental diagnostic methods and strategies for their

use in practice. A comparative description of current international clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of UTIs in children is provided.

**Keywords:** children, urinary tract infection (UTI), clinical practice guidelines, cystitis, acute pyelonephritis, urine specimen collection, diagnostics, disease management, drug therapy, antibiotic prophylaxis

**For citation:** Snopkov V.V., Baiko S.V. Review of clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infection in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):30-42 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-30-42. EDN: КТМYYТ

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция мочевой системы (ИМС) относится к наиболее частым бактериальным заболеваниям детского возраста [1]. Согласно последнему мета-анализу, включающему результаты 36 исследований, опубликованных за период с 2000 по 2021 год, общая распространенность ИМС среди детского населения составляет 15% [95% доверительный интервал (ДИ): 13–17%]: у лиц женского пола – 16% (95% ДИ: 12–19%), у мужского – 10% (95% ДИ: 7–13%) [2]. К 16 годам 11,3% девочек и 3,6% мальчиков сталкиваются, как минимум, с одним эпизодом ИМС [3]. По данным J.D. Spenser и соавт., высокая частота госпитализаций по поводу ИМС (более 50 тыс. в год) сопряжена с существенными расходами на лечение, составляя более 520 миллионов долларов в США в 2006 году [4].

Даже на современном этапе развития медицины проведение дифференциальной диагностики для выявления ИМС у детей раннего возраста с лихорадкой вызывает трудности на всех этапах оказания медицинской помощи: от врачей общей практики и педиатров амбулаторного звена до квалифицированных специалистов профильных отделений стационаров. По данным зарубежных авторов, совокупная распространенность ИМС среди детей младше 2 лет с лихорадкой составляет 7,0% (95% ДИ: 5,5–8,4%), среди детей до 19 лет при наличии мочевых симптомов с и без лихорадки – 7,8% (95% ДИ: 6,6–8,9%) [5]. У 2/3 детей с фебрильной ИМС диагностируется острый пиелонефрит (ОП) – наиболее тяжелая форма ИМС, при которой в остром периоде возможно развитие менингита и уросепсиса, а в отдаленном периоде – нефросклероза, артериальной гипертензии и хронической болезни почек (ХБП), особенно при рецидивирующем течении [6, 7]. Примерно в 30% случаев у детей с первым фебрильным эпизодом ИМС выявляется пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), относящийся к врожденным аномалиям мочевых путей и почек / congenital anomalies of the kidney and urinary tract (ВАМП / САКУТ) [8]. ПМР, особенно высокой степени (IV–V), рассматривается как фактор риска рецидивирования ИМС и развития нефро-

склероза. В систематическом обзоре при сравнении групп детей с ПМР и без него относительный риск развития ОП составил 1,5 (95% ДИ: 1,1–1,9), а нефросклероза – 2,6 (95% ДИ: 1,7–3,9) [9]. В настоящее время также отсутствуют точные данные по распространенности почечного рубцевания у детей в популяции, тем не менее ПМР от 3 степени и выше играет значительную роль в развитии нефросклероза [9; 10]. По результатам многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования новые случаи почечного рубцевания выявлялись у 7% детей в возрасте от 2 мес до 6 лет с ПМР различной степени, перенесших симптоматическую ИМС [10].

После перенесенной ИМС до 30% детей сталкиваются с рецидивом заболевания в течение 6–12 мес, что при отсутствии достаточного понимания патогенетической основы процесса укрепляет веру в старую парадигму необходимости назначения длительной антимикробной профилактики [11]. В последнее десятилетие в свете новых исследований этой проблемы постепенно приходит понимание не только неэффективности, но и вреда профилактического приема антимикробных препаратов [12]. Определение строгих показаний к проведению противорецидивной терапии – важный шаг в сторону как сохранения эффективного фонда антимикробных лекарственных средств и снижения числа резистентных штаммов, так и развития персонализированного подхода к пациентам.

В настоящее время отсутствуют единые стандарты в подходах к диагностике, лечению и профилактике ИМС между странами и регионами. Это обусловлено различиями в организации систем здравоохранения, в возможностях проведения лабораторных и инструментальных исследований, в доступности ряда антимикробных химиопрепаратов, имеющих как хорошую эффективность в отношении уропатогенов, так и возможность их применения в различных возрастных группах. Существуют также эпидемиологические (преобладание *Enterococcus* над *E.coli* среди возбудителей ИМС у мальчиков в Японии), расовые (более низкая распространенность ИМС среди темнокожих детей), национальные (ИМС в

2–4 раза чаще встречается среди испанских народностей) и культурные особенности (проведение циркумцизии у мальчиков в мусульманских странах) [5, 13, 14].

*Цель* настоящей статьи – обзор современных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ИМС у пациентов детского возраста и систематизация существующих подходов для разработки национальных рекомендаций. Информация, представленная в статье, основана на рекомендациях: Европейской ассоциации детской урологии и Европейской ассоциации урологов (the European Society for Paediatric Urology – ESPU; the European Association of Urology – EAU) 2014 года в обновленном варианте 2021 года; Итальянской ассоциации детской нефрологии (Italian Society of Pediatrics Nephrology – ISPN) 2012 года в обновленном варианте 2019 года; Швейцарского консенсуса 2021 года по инфекциям мочевыводящих путей у детей, разработанного рабочей группой специалистов по детской нефрологии (The Swiss Working Group of Paediatric Nephrology – SAPN), по детской инфектологии (The Pediatric Infectiology Group Switzerland – PIGS) и Швейцарского общества детской урологии (The Swiss Society for Paediatric Urology – SwissPU); Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) 2022 года (Великобритания); Испанской педиатрической ассоциации (Asociación Española de Pediatría – AEP) 2019 года; Польского общества детских нефрологов (Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej – PTNFD) 2019 года; Азиатских рекомендациях для ИМС у детей (Asian guidelines for urinary tract infection in children) 2021 года и результатах мультидисциплинарного исследования «Дельфи» (Delphi), проводимого в регионе Эмилия-Романья, Италия и опубликованных в 2022 году [15–22].

#### **Общая характеристика рекомендаций**

Подавляющее большинство рекомендаций, представленных в настоящем обзоре, охватывают детей в возрасте от нескольких месяцев до совершеннолетия, оставляя более ранний возрастной период как для специализированных узконаправленных руководств, так и по причине исключения данной возрастной группы из исследований, кроме Итальянских рекомендаций (2–36 мес) и рекомендаций NICE (0–16 лет) [16, 18, 23]. Швейцарский консенсус рассматривает вопросы взятия образцов мочи и способа введения лекарственных средств в более узких возрастных интервалах для детей грудного возраста [17]. Как Швейцарский

консенсус, так и рекомендации ISPN предлагают определять температурный порог (temperature cut-off) для лихорадки в 38,0 °C, а в обновленных рекомендациях ESPU/EAU представлена подробная классификация ИМС по пяти параметрам [15–17]. Рекомендации Швейцарского консенсуса и Азии содержат разделы, посвященные нарушениям мочеиспускания и дефекации – дисфункции мочевого пузыря и кишечника (Bladder-Bowel disfunction – BBD), ПМП и показаниям к хирургическому и эндоскопическому вмешательству [17, 21]. В Азиатском руководстве также рассмотрены вопросы циркумцизии, фимоза и синехий, а также их взаимоотношений с BBD и ПМП [21]. Польское руководство PTNFD и Delphi оформлены в виде утверждений с развернутыми комментариями к ним [20, 22].

#### **Определение понятий и классификация ИМС**

В настоящее время ИМС принято классифицировать по 5 параметрам: по течению, наличию симптомов, локализации процесса, тяжести заболевания и факторам его осложняющим.

– По течению выделяют первичный эпизод ИМС, который может быть признаком анатомических отклонений (например ПМП) и рецидив, подразделяющийся на неразрешенную, персистирующую инфекцию и реинфекцию. При неразрешенной инфекции эффективность антимикробной химиотерапии недостаточна для прекращения роста и элиминации бактерий из мочевыводящих путей. Персистирующая инфекция возникает из постоянного очага инфекции (например, конкремент чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и характеризуется выделением одного и того же возбудителя при повторных эпизодах. При реинфекции выявляется возбудитель, отличный от первого эпизода [15–22]. С клинической точки зрения, рецидивирующая ИМС (рИМС) считается в случае  $\geq 2$  эпизодов острого пиелонефрита или 1 эпизод острого пиелонефрита + 1 цистита/ИМС, или  $\geq 3$  эпизодов цистита/ИМС в год [18]. Также выделяется отдельный тип течения – прорывная инфекция, при которой эпизод ИМС возникает на фоне проводимой противорецидивной терапии [15].

– Выявление в посевах мочи диагностического титра штамма бактерий (в том числе и невирулентного) при отсутствии неспецифических (лихорадки) и специфических симптомов со стороны мочевой системы (например лейкоцитурии) определяет понятие асимптоматической бактериурии.

– Симптоматическая ИМС может протекать в виде инфекции нижних или верхних мочевых

путей с вовлечением почечной паренхимы [15, 17–22]. Инфекция нижних мочевыводящих путей (цистит, уретрит) – это воспалительное заболевание слизистой оболочки мочевого пузыря, нижних мочевыводящих путей, которое может проявляться дизурическими расстройствами, болью в надлобковой области, дневным или ночным недержанием мочи, наличием неприятного запаха мочи. Инфекция верхних мочевыводящих путей (пиелонефрит) – инфекционно-воспалительный процесс бактериальной этиологии, затрагивающий паренхиму и ЧЛС почек, который характеризуется острым началом, лихорадкой  $>38,0$  °С (фебрильная ИМС – фИМС), болью в животе или в поясничной области, тошнотой и/или рвотой, отказом от еды и питья, другими симптомами интоксикации [15, 17, 19–22].

– По тяжести течения ИМС подразделяется на умеренную, при которой интоксикация не выражена и прием пищи и жидкости не нарушены, что дает возможность применение пероральных лекарственных средств, и тяжелую, при которой наблюдаются рвота, дегидратация и часто фебрильная лихорадка  $>39,0$  °С [15, 21]. В рекомендациях ISPN для тяжелой ИМС обозначены отдельные критерии – при наличии любого из следующих проявлений: септическое состояние, лихорадка, сохраняющаяся после 3 дней лечения антибиотиками широкого спектра, повышение уровня креатинина в крови, олигурия [16]. Также в ряде рекомендаций выделяется атипичное течение ИМС (аИМС), включающее возраст пациента до 3 мес, повышение креатинина в крови, снижение скорости клубочковой фильтрации или нарушение тока мочи, наличие образования в животе или мочевом пузыре, возбудитель, отличный от *E.coli*, септицемия, признаки генерализации инфекционного процесса, отсутствие ответа на антимикробную химиотерапию в течение 48 ч [16–20, 22].

– Выделяют неосложненную ИМС в случае отсутствия структурных и функциональных нарушений со стороны почек и мочевыводящих путей, патологии иммунной системы, и осложненную (оИМС) – при наличии таких нарушений [15–17, 21, 22].

Важность введения четких критериев и определений неоспорима при создании рекомендаций, поскольку при таком подходе сокращается время как для выбора алгоритма диагностики и лечения, так и для выявления той когорты детей, которая потребует ведения вне рамок протокола с привлечением узкопрофильных специалистов.

#### **Правила сбора мочи для анализа**

В педиатрической практике при ведении паци-

ентов с ИМС всегда имеется необходимость сбора образца мочи как для проведения общего анализа или скрининговых тестов, так и для микробиологического исследования. Методы, используемые для сбора и хранения образца мочи, оказывают значительное влияние на степень загрязнения и результаты культивирования [19].

Перед применением любого из приведенных ниже методов необходимо проводить гигиену наружных половых органов, особенно у лиц женского пола. В рандомизированном клиническом исследовании после двукратного подмывания влажной марлей с жидким мылом риск контаминации снижался с 23,9 до 7,8% [24]. Для новорожденных, младенцев и детей, не обученных навыкам туалета, существуют 4 основных метода получения мочи: мочеприемник, чистый сбор мочи, катетеризация, надлобковая пункция мочевого пузыря [15–21]. Для детей, обученных навыкам туалета, приемлемым методом остается чистый сбор средней порции мочи (СПМ). Если нет возможности анализа пробы мочи в ближайшее время после ее сбора, то, согласно рекомендациям Испанского педиатрического общества, имеется возможность хранения мочи при температуре не выше 4 °С длительностью до 24 ч, а согласно рекомендациям NICE и PTNFD – только в течение 4 ч при том же температурном режиме [18–20]. Объясняется данная необходимость нарастанием со временем pH среды, лизированием эритроцитов и растворением цилиндров, а также увеличением числа бактерий, контаминирующих образец мочи.

– Наиболее часто в повседневной практике используются мочеприемники (МП). Его применение удобно как для родителей, так и для медицинского персонала, однако, вероятность контаминации образца может достигать 50–60%, что относит данный метод к скрининговому и информативному только при совместном применении тест-полосок на лейкоцитарную эстеразу и нитрит или микроскопии. Однако даже при интерпретации совокупных данных обоих тестов специфичность не достигает 100%, что говорит о необходимости посева мочи [17].

– Чистый сбор мочи при спонтанном мочеиспускании является достаточно непростым в исполнении методом у неприученных к туалету детей, однако, по данным рекомендаций ESPN/EAU и Швейцарского консенсуса, является приемлемой альтернативой катетеризации и надлобковой пункции как для скрининговых тестов, так и для посева мочи на стерильность (вероятность контаминации образца не превышает 26%) [15–

17]. Для ускорения получения мочи можно применить метод «Quick-Wee» – предварительной стимуляции надлобковой области марлей, смоченной в прохладной воде (осуществляется протирание надлобковой области ребенка круговыми движениями марлей, смоченной в холодном изотоническом растворе, с последующим нажатием на область над мочевым пузырем) [25].

– Катетеризация мочевого пузыря (К) является распространенным способом взятия образца мочи для микробиологического исследования. Данный метод относительно безопасный для ребенка (риск контаминации составляет до 10%) [15, 17]. В рекомендациях ISPN данный метод сбора мочи для посева является стандартом [16].

– Надлобковая пункция мочевого пузыря (НП) – наиболее чувствительный метод для получения чистого образца мочи с риском контаминации в 1%, однако, он практически не применим в условиях приемного покоя или большого потока пациентов, а для повышения успешности процедуры необходим как квалифицированный персонал, так и контроль с использованием УЗИ-аппарата. NICE рекомендует применять данный метод только в случае невозможности получения образца мочи неинвазивными способами, а в рекомендациях ISPN пункция необходима только в исключительных случаях: тяжелый фимоз, синехии, инфекция или мальформация наружных половых органов [15–18].

Подводя итог вышеизложенному, все руководства сходятся во мнении приемлемости использования метода чистого сбора средней порции мочи у детей, обученных навыкам туалета. Во всех руководствах оговаривается, что инвазивные методы сбора мочи (К и НП) сопряжены с наименьшим риском микробной контаминации образца для необученных туалету детей. Тем не менее использование методов различается в представленных рекомендациях, что частично связано с особенностями местных систем здравоохранения. В обзоре рекомендаций по диагностике и лечению ИМС Р. Brandström и соавт. (2021) указывают на то, что в Великобритании ребенок с ИМС, с большей долей вероятности, будет осмотрен семейным врачом в учреждении первичной медико-санитарной помощи, поэтому рекомендации NICE предлагают для сбора мочи в первую очередь неинвазивные методы, другие же рекомендации (ISPN, AEP, Азии и др.) преимущественно адресованы клиницистам, работающих в специализированных педиатрических учреждениях, где К и НП чаще используются у детей младшего возраста [18, 23].

Мочеприемник в рекомендациях ISPN, AEP и Delphi может использоваться в качестве скрининга, тогда как в ESPU/EAU, PTNFD и Азии стандартным методом скрининга будет являться чистый сбор мочи [15–17, 19–21]. Для посева мочи используются инвазивные методы, кроме рекомендаций NICE, где данные методы приемлемы только при невозможности выполнения неинвазивных [18] (табл. 1).

Консенсуса также не наблюдается в отношении проведения дополнительных тестов крови. ISPN, Швейцарский консенсус и Delphi обладают схожими подходами в отношении детей в возрасте  $\leq 90$  дней жизни: общий анализ крови (ОАК), определение С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) [16, 17, 22]. Дополнительно в Швейцарском консенсусе рекомендуется проводить посев крови на стерильность, оценивать уровень креатинина и электролитов плазмы, а у детей старше 3 мес ограничиться только контролем СРБ  $\pm$  ПКТ [17]. AEP рекомендует для детей младше 3 мес только посев крови на стерильность [18]. Выбор метода сбора мочи и спектр дополнительных анализов должны определяться, исходя из уровня оказания помощи и особенностей системы здравоохранения.

#### Анализ мочи

Анализ мочи начинается с применения скрининговых методов: индикаторных тест-полосок, световой микроскопии с дополнительным применением гемоцитомера или проточной визуализирующей микроскопии – автоматизированного метода получения цифровых изображений микроскопических частиц в текущей жидкости с высоким разрешением [15, 21, 26].

Нитриты образуются в результате бактериального превращения нитратов, которые обычно выводятся с мочой. Большинство грамотрицательных бактерий, за исключением *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, способны давать положительные результаты теста на нитрит. Нитритный тест обладает низкой чувствительностью (около 50%), но высокой специфичностью (98%) при ИМС у детей. Исходя из вышесказанного, положительный результат теста на нитриты предполагает наличие ИМС, а при отрицательном результате – вероятность ИМС очень низкая. Тест на лейкоцитарную эстеразу определяет присутствие фермента, высвобождаемого лейкоцитами в мочу. Лейкоцитарная эстераза сопоставима с лейкоцитурией при микроскопии центрифугированной мочи ( $\geq 5$  лейкоцитов/ в поле зрения при 400-кратном увеличении) в диагностике ИМС с чувствительностью 79% и специфичностью

Таблица 1 / Table 1

### Интерпретация результатов индикаторных текст-полосок и микроскопического анализа мочи [19, 21, 27]

#### Interpretation of the results of urine dipsticks and microscopic urine analysis

| Тест                                                                                                                                  | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|
| Тест на нитриты                                                                                                                       | 49 (41–57)          | 98 (96–99)       |
| Тест на лейкоцитарную эстеразу                                                                                                        | 79 (73–84)          | 87 (80–92)       |
| Положительный тест либо на нитриты, либо на лейкоцитарную эстеразу                                                                    | 88 (82–91)          | 79 (69–87)       |
| Положительные тесты на нитриты и лейкоцитарную эстеразу                                                                               | 45 (30–61)          | 98 (96–99)       |
| Микроскопия: лейкоциты ( $\geq 10$ /мкл)                                                                                              | 74 (67–80)          | 86 (82–90)       |
| Микроскопия: бактерии (без окраски)                                                                                                   | 88 (75–94)          | 92 (93–96)       |
| Микроскопия: бактерии (окраска по Граму)                                                                                              | 91 (80–96)          | 96 (92–98)       |
| Микроскопия: с использованием гемоцитометра ( $\geq 10$ лейкоцитов/мкл или любое количество бактерий в 10 масляных эмиссионных полях) | 95 (94–96)          | 89 (84–93)       |
| Положительный тест на лейкоцитарную эстеразу, нитриты и микроскопия осадка мочи                                                       | 99,8 (99–100)       | 70 (60–92)       |

87%. Комбинация положительных тестов на лейкоцитарную эстеразу и нитрит является высокоспецифичной, но слабочувствительной (см. табл. 1).

Тем не менее необходима осторожность в интерпретации результатов тестов, поскольку ложноположительные результаты могут наблюдаться при синдроме Кавасаки, гастроэнтерите и после интенсивных физических нагрузок, а ложноотрицательные – при частом мочеиспускании (нахождении мочи в мочевом пузыре менее 4 ч), наблюдаемом в детском возрасте и патологических состояниях (нейрогенный мочевой пузырь) [19]. Микроскопия мочи используется для обнаружения лейкоцитов (пиурия) и бактерий в образце. По результатам мета-анализа G.J. Williams и соавт. (2010), включавшего 95 исследований и 95 703 детей, наилучшими параметрами чувствительности и специфичности обладает микроскопия с применением окраски по Граму [27]. Улучшенный анализ мочи с применением гемоцитометра ( $\geq 10$  лейкоцитов/мкл в счетной камере или любое количество бактерий, обнаруженных в 10 масляных эмиссионных полях) обладает большей чувствительностью, чем микроскопия в сочетании с окраской по Граму, однако, уступает в специфичности [21].

#### Посев мочи

Посев мочи является «золотым стандартом» диагностики ИМС. Образец мочи помещается в благоприятную для роста и развития микроорганизмов питательную среду (агар, сахарный бульон). Через 24 ч оценивается наличие роста и идентификация бактерий, а в течение 48 ч могут быть получены результаты чувствительности к антимикробным средствам. При отрицательном результате посева мочи, который не согласуется с клинической картиной (наличие у ребенка сим-

птомов ИМС), или при микроскопии с окраской по Граму обнаружены бактерии, следует поместить образец в среду для культивирования анаэробных бактерий [3]. Посев мочи является обязательным во всех рекомендациях по ИМС [15–22]. Наиболее полные показания для проведения посева мочи представлены в Швейцарском консенсусе 2021 года [17]:

- дети в возрасте до 90 дней с подозрением на ИМП / лихорадкой неустановленной этиологии;
- дети в возрасте 90 дней и старше с клиническим подозрением на острый пиелонефрит и положительным результатом на лейкоцитарную эстеразу / нитриты (тест-полоска) и/или лейкоцитурией (микроскопия мочи);
- пациенты детского возраста с ухудшением общего состояния или подозрением на тяжелое бактериальное заболевание;
- дети с рецидивирующей ИМС на фоне органических или функциональных нарушений со стороны мочевых путей (ВАМП, ПМР IV–V степени);
- все пациенты при отсутствии корреляции между клинической картиной ИМС и результатами тест-полоски/микроскопии мочи.

Пороговые значения титра микроорганизмов для диагностики ИМС варьируют в зависимости от рекомендаций и методов сбора мочи для посева (табл. 2). Распространенный в клинической практике порог в  $10^5$  КОЕ/мл для одного микроорганизма основан на результатах исследования, проведенного на взрослых женщинах в 1956 году [28]. Посев мочи не должен использоваться в качестве единственного критерия для постановки диагноза ИМС.

#### Антимикробная химиотерапия

Выбор антимикробного химиотерапевтического средства проводится на основе возраста

пациента, тяжести и локализации процесса, способ введения лекарственного средства, данных о приеме препаратов данной категории в недавнем прошлом, знания наиболее вероятных этиологических агентов конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний, спектра активности антибиотиков и уровня приобретенной резистентности к ним в данном регионе и конкретном стационаре.

Антимикробное средство должно обеспечивать адекватный охват грамотрицательных организмов, в частности, палочек (*E.coli*) и кокков, а также иметь низкий уровень резистентности предполагаемых возбудителей. Также препарат должен легко поступать в организм, достигать высокой концентрации в необходимой локализации (паренхима почки/мочевыводящие пути), иметь минимальное влияние или вообще не влиять на другие локусы с микробиотой, иметь минимальную токсичность или вообще не иметь.

Для лечение фебрильной ИМС необходимо эмпирическое назначение антимикробных лекарственных средств широкого спектра действия. По результатам Кокрановского обзора, включавшего 27 исследований и 4452 ребенка с острым пиелонефритом, не выявлено значимой разницы в продолжительности лихорадки и выраженности повреждения почек через 6–12 мес между детьми, получавшими пероральный 10–14-дневный курс антибиотиков (АБ), и пациентами с 3-дневным внутривенным (в/в) и затем 10-дневным пероральным приемом АБ [29]. Тем не менее для новорожденных и детей младше 2 мес жизни предпочтительно парентеральное введение АБ, поскольку существует высокий риск уросепсиса, а также сложности с поступлением полной дозы препарата при пероральном приеме [17]. Парентеральное лечение в течение до 10 дней считается безопасным для детей младше 3 мес и детей младше 2 мес с уросепсисом.

Рекомендации по антимикробным препаратам в данном обзоре не рассматриваются, поскольку они в значительной степени зависят от доступности лекарственных средств и региональных различий в восприимчивости бактерий. Согласно общим принципам, препаратами выбора в настоящее время считаются цефалоспорины II и III поколения, поскольку наблюдается рост резистентности к амоксициллину среди штаммов *E.coli* [22]. Тем не менее назначение амоксициллина защищенного клавулановой кислотой уместно в высоких дозировках с учетом локального мониторинга чувствительности к антимикробным химиопрепаратам. Длительность АБ-терапии, соглас-

но рассмотренным рекомендациям (см. табл. 2), составляет от 7 до 10 дней, но у новорожденных и детей до 2 мес при уросепсисе длительность может быть увеличена до 14 дней [15–22].

Для лечения инфекции нижних мочевых путей предпочтительно использование антимикробных средств более узкого спектра: нитрофурантоина или триметоприма в комбинации с сульфаметоксазолом курсом от 3 до 5 дней (см. табл. 2). Данные препараты не накапливаются в почечной паренхиме, но создают высокую концентрацию в просвете мочевыводящих путей. Согласно Кокрановскому мета-анализу, однодневный курс антимикробной терапии показал худшие исходы по сравнению с трехдневным [29]. В случае неэффективности короткого курса лечение можно продлить до 7–10 дней [22, 30].

При успешном лечении моча очищается от уропатогенов через 24 ч, а лейкоцитурия исчезает на 3–4-е сутки. Нормализацию температуры принято ожидать через 24–48 ч после начала лечения в 90% случаев. Если у ребенка после 3 сут введения антимикробных химиопрепаратов все еще сохраняется лихорадка, отсутствует клиническое улучшение состояния, то необходимо рассмотреть возможные причины неудачи лечения:

- резистентность уропатогенов;
- недиагностированный ВАМП;
- наличие осложненной ИМС;
- неправильный диагноз / локализация очага инфекции.

#### **Инструментальная диагностика**

Инструментальная диагностика до настоящего времени остается самым спорным разделом во многих рекомендациях [31] (табл. 3). В целом, основная задача диагностического поиска состоит в выявлении детей с ВАМП, в частности с самым частым проявлением – ПМР, которые имеют наибольший риск рецидивирования ИМС и развития нефросклероза. Данная когорта детей нуждается в динамическом наблюдении у профильных специалистов и индивидуальном подходе при назначении профилактической антимикробной химиотерапии с учетом множества факторов.

Ультразвуковая диагностика (УЗИ) является относительно дешевым и удобным в проведении неинвазивным и безопасным инструментальным методом. С помощью данного метода возможно проведение дифференциальной диагностики между инфекцией нижних мочевых путей и острым пиелонефритом, обнаружение обструкции, аномалий почек и мочевыводящей системы. В настоящее время наблюдается тенденция к сужению показаний к проведению данного метода

Таблица 2 / Table 2

### Сравнительная характеристика рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике инфекции мочевой системы Comparative characteristics of recommendations for diagnosis, treatment and prevention of urinary tract infection

| Показатель                                         | ESPU                                                                                     | ISPN                                                                                                | SWISS                                                                                                                       | NICE                                                                                     | AEP                                                                                               | PTNFD                                                                                                | Азия                                                                           | Delphi                                                                        |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст                                            | 0–18 лет<br>≥38 °С                                                                       | 2–36 мес<br>≥38 °С                                                                                  | 0–18 лет<br>≥38 °С                                                                                                          | 0–16 лет<br>–                                                                            | 0–18 лет<br>≥38 °С                                                                                | 0–18 лет<br>≥38 °С                                                                                   | Без указания<br>≥38 °С                                                         | 0–18 лет<br>≥38 °С                                                            |
| Температурный порог для лихорадки (ФИМС)           | –                                                                                        | –                                                                                                   | –                                                                                                                           | –                                                                                        | –                                                                                                 | –                                                                                                    | –                                                                              | –                                                                             |
| Метод сбора мочи (для необученных навыкам туалета) | СПМ – скрининг<br>К/НП – посев                                                           | СПМ + Quick-Wee – п/о (<6 мес, <10 кг)<br>К – стационар, неотложная помощь<br>НП – золотой стандарт | МП – скрининг (до 15–30 мин использования)<br>К – стационар, неотложная помощь<br>>90 дней – СПМ/К (альтернатива НП)        | СПМ – стандарт<br>МП – альтернативный<br>К/НП – при неудаче сбора неинвазивными методами | НП – референсный<br>СПМ + Quick-Wee – скрининг / альтернатива<br>МП – скрининг                    | СПМ – скрининг<br>СПМ/К – на посев                                                                   | СМП – скрининг<br>К/НП – стандарт<br>дарт                                      | СПМ/К (нарушение состояния)<br>МП – скрининг (до 20 мин использования)        |
| Уровень бактериурии (КОЕ/мл)                       | СМП/К ≥ 10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup> (моноК)<br>НП – любое                           | МП ≥ 10 <sup>6</sup><br>СПМ ≥ 5 × 10 <sup>5</sup><br>К/НП ≥ 10 <sup>4</sup>                         | СМП ≥ 10 <sup>5</sup> (моноК)<br>К ≥ 10 <sup>4</sup> (моноК)<br>К (<3 мес) ≥ 10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup><br>НП – любое | –                                                                                        | СМП ≥ 10 <sup>5</sup><br>(10 <sup>4</sup> + симптомы)<br>К ≥ 10 <sup>4</sup><br>НП – любое        | СМП ≥ 10 <sup>5</sup><br>К ≥ 10 <sup>4</sup><br>НП ≥ 10 <sup>3</sup>                                 | СМП > 10 <sup>5</sup><br>К > 5 × 10 <sup>4</sup><br>НП – любое                 | МП ≥ 10 <sup>5</sup>                                                          |
| Дополнительные тесты                               | ОАК и СРБ +/- ПКТ                                                                        | <3 мес + госпитализация:<br>СРБ, ПКТ, ОАК                                                           | ≤90 дней – СРБ +/- ПКТ, ОАК, плазмы, Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup><br>>90 дней – СРБ +/- ПКТ                             | <5 лет – ОАК, посев крови, СРБ                                                           | <3 мес – посев крови                                                                              | –                                                                                                    | –                                                                              | ≤3 мес / госпитал. – ОАК, СРБ, ПКТ, тесты функции почек                       |
| Путь назначения АБ-терапии                         | <2 мес – в/в                                                                             | <3 мес – в/в<br>Состояние интоксикации / не усваивают жидкость<br>рег ос – в/в<br>Другое – рег ос   | >30 дней – в/в<br>31–60 дней – в/в со сменой на рег ос<br>≥2 мес – рег ос                                                   | <3 мес – в/в<br><16 лет – рег ос при возможности приема                                  | <3 мес – в/в<br>Состояние интоксикации / не усваивают жидкость<br>рег ос – в/в<br>Другое – рег ос | <3 мес – в/в<br>Низкий риск желтого заболелания – рег ос<br>≥3 мес – выбор билльное течение – рег ос | ≤3 мес – в/в<br>(10% уросепсис)<br>>3 мес не оИМС + стабилное течение – рег ос | –                                                                             |
| Длительность АБ-терапии                            | ФИМС – 4–7 дней                                                                          | ФИМС – 10 дней<br>Уросепсис – 14 дней                                                               | ФИМС – 7–10 дней<br>ИМВП – 3 дня                                                                                            | ФИМС:<br>в/в → рег ос – 10 дней<br>рег ос – 7–10 дней                                    | ФИМС – 7–10 дней<br>ИМВП – 5–7 дней                                                               | ФИМС – 7–14 дней<br>ИМВП – 3–5 дней                                                                  | ФИМС – 7–14 дней<br>ИМВП – 2–4 дня                                             | ИМВП + возраст >3 мес – до 5 дней<br>Не оИМС – 7–10 дней<br>оИМС – 10–14 дней |
| Смена с в/в на рег ос                              | Короткий курс со сменой на рег ос у детей первых месяцев жизни                           | Смена на рег ос при улучшении состояния                                                             | Возраст ≤60 дней – смена на рег ос после 3 дней в/в с хорошим клиническим эффектом под контролем посева и чувствительности  | Пересмотр через 48 ч для смены в/в → рег ос                                              | Смена на рег ос при улучшении состояния                                                           | Смена на рег ос при улучшении состояния через 48–72 часа                                             | Смена на рег ос при улучшении состояния                                        | –                                                                             |
| Профилактика                                       | У детей с высоким риском ИМС, почечного рубцевания и инфекции нижних мочевыводящих путей | рИМС до проведения МЦ, ПМР 4–5 ст.                                                                  | ВАМП/дисфункция мочевого пузыря<br>ПМР 4–5 ст.<br>до проведения МЦ (при наличии показаний)<br>Пересмотр каждые 6–12 мес     | Индивидуальное значение<br>Пересмотр каждые 6 мес                                        | Обструктивные уропатии (индивидуально)                                                            | ПМР 3–5 ст., сложные дефекты, обструктивная уропатия, до проведения МЦ (при наличии показаний)       | ПМР 3–5 ст.<br>рИМС до проведения МЦ                                           | ПМР 4–5 ст.<br>рИМС до проведения МЦ                                          |
| Комментарий по ВВД                                 | Да                                                                                       | Нет                                                                                                 | Да                                                                                                                          | Нет                                                                                      | Да                                                                                                | Да                                                                                                   | Да                                                                             | Нет                                                                           |

Примечание. СПМ – средняя порция мочи, МП – мочеприменник, К – катетеризация мочевого пузыря, НП – надлобковая пункция мочевого пузыря, п/о – приемное отделение, моноК – монокультура возбудителя, в/в – внутривенный путь введения препарата, рег ос – пероральный путь введения препарата, ОАК – общий анализ крови, СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, ИМВП – инфекция мочевыводящих путей, ФИМС – фебрильная ИМС, МЦ – микционная цистуретерография, ВВД – дисфункция мочевого пузыря и кишечника  
Note. СПМ – midstream urine, МП – urine bag, К – catheterization of bladder, НП – suprapubic needle aspiration, п/о – emergency department, моноК – monoculture of the pathogen, в/в – intravenous route of administration of the drug, рег ос – oral route of administration of the drug, ОАК – общий анализ крови, СРБ – C-reactive protein, ПКТ – procalcitonin, ИМВП – infection of the lower urinary tract, ФИМС – febrile UTI, МЦ – voiding cystourethrography, ВВД – Bladder-Bowel distention

Таблица 3 / Table 3

### Сравнительная характеристика инструментальных исследований при инфекции мочевой системы Comparative characteristics of instrumental studies in urinary tract infection

| Показатель | УЗИ почек, показание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | МЦ, показание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | СНГГ, показание                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESPU       | УЗИ почкам с ФИМС в течение 24 ч<br>Всем детям с ФИМС                                                                                                                                                                                                                                                                                           | МЦ, показание<br><1 года после 1-го эпизода ФИМС при не <i>E.coli</i> -инфекции;<br>>1 года после 2-го эпизода ФИМС, оИМС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | СНГГ, показание<br>Нет четких показаний.<br>Может использоваться в острой фазе ФИМС (до 6 нед) для диагностики пиелонефрита по дефектам перфузии, а также для выявления нефросклероза – через 3–6 мес после ФИМС.<br>Альтернатива – диффузионно-взвешенная МРТ<br>Через 6 мес при ПМР 4–5 ст. |
| ISPN       | <b>В остром периоде:</b><br>оИМС<br>аИМС<br>тяжелая ИМС (сепсис, лихорадка >3 дней на фоне АБ-терапии, повышение креатинина, олигурия).<br><b>Всем через 2–4 нед после ФИМС</b>                                                                                                                                                                 | <b>После первого эпизода ФИМС при:</b><br>- выявлении УЗИ изменений почек и мочевого пузыря;<br>- не <i>E.coli</i> -инфекция<br><b>Рецидивирующая ФИМС</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| SWISS      | Всем детям с первым эпизодом ИМС (за исключением афебрильной ИМС у детей > 180 дней) в течение 6 недель после постановки диагноза                                                                                                                                                                                                               | - ВАМП и/или расширение ЧЛС ≥ 10 мм;<br>- плохой отток мочи, например, при клапанах задней уретры у мальчиков, олигурия не вследствие обезвоживания, задержка мочи;<br>- не <i>E.coli</i> -инфекция.<br>- отсутствие ответа на лечение в течение 48 ч;<br>- повышение креатинина или диэлектрוליitemия, или артериальная гипертонзия;<br>- рецидивирующий пиелонефрит (2 эпизода и более)<br>- ПМР в анамнезе у родителей (индивидуально). | В зависимости от результатов МЦ (консилиум – нефролог, уролог, инфекционист) + наличие радиологической лаборатории и возможность проведения анестезии (у детей раннего возраста)                                                                                                              |
| NICE       | <b>В остром периоде:</b><br>возраст ≤ 6 мес: аИМС и рИМС<br>от 6 мес до 3 лет: аИМС и рИМС<br>> 3 лет: аИМС<br><b>В первые 6 нед от дебюта ИМС:</b><br>возраст ≤ 6 мес: при хорошем ответе на терапию в течение 48 ч в дебюте ИМС<br>от 6 мес до 3 лет: рИМС<br>> 3 лет: рИМС<br>< 6 мес: всем детям в остром периоде<br>> 6 мес: аИМС или рИМС | <b>Возраст ≤ 6 мес:</b> аИМС, рИМС<br><b>От 6 мес до 3 лет:</b> не используется рутинно, но индивидуально может быть показана:<br>- расширение ЧЛС по данным УЗИ;<br>- плохой отток мочи;<br>- не <i>E.coli</i> -инфекция;<br>- семейная история ПМР                                                                                                                                                                                       | <b>Через 4–6 мес после острого эпизода:</b><br>возраст ≤ 6 мес: при аИМС, рИМС;<br>от 6 мес до 3 лет: при аИМС, рИМС;<br>> 3 лет: при рИМС                                                                                                                                                    |
| AEP        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Через 4–6 мес при аИМС или рИМС<br>В остром периоде для подтверждения диагноза пиелонефрит                                                                                                                                                                                                    |
| PTNFD      | < 24 мес: всем после первого эпизода ИМС<br>≥ 24 мес: после ФИМС (ОП), аИМС, с факторами риска рецидива и рИМС                                                                                                                                                                                                                                  | - ИМС в анамнезе<br>- рИМС<br>- аИМС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | - Через 4–6 мес после ФИМС (ОП)<br>- Рецидив ФИМС (ОП)<br>- ПМР 3–5 ст.<br>- УЗИ/клинические признаки нефросклероза                                                                                                                                                                           |
| Азия       | <b>В остром периоде:</b><br>ФИМС<br>Через 6 мес:<br>ФИМС<br>ПМР                                                                                                                                                                                                                                                                                 | - изменения на УЗИ или СНГГ<br>- рецидивирующая ФИМС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>В остром периоде:</b><br>- тяжелая ФИМС (ОП);<br>- врожденная гиподисплазия<br><b>Через 6 мес:</b><br>- ФИМС;<br>- тяжелая ФИМС (ОП);<br>- ПМР 4–5 ст.;<br>- рецидивирующая ФИМС;<br>- изменения паренхимы на УЗИ                                                                          |
| Delphi     | <b>В остром периоде:</b><br>оИМС или аИМС<br><b>Через 2–4 нед:</b><br>после ФИМС                                                                                                                                                                                                                                                                | - не <i>E.coli</i> -инфекция<br>- изменения на УЗИ<br>- после рецидива ФИМС<br>- перед оперативным лечением ПМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Через 6 мес:</b><br>ПМР 4–5 ст.                                                                                                                                                                                                                                                            |

Примечание. МЦ – микционная цистоуретерография, СНГГ – статическая нефросцинтиграфия, ФИМС – фебрильная ИМС, оИМС – атипичная ИМС, аИМС – осложненная ИМС, ОП – острый пиелонефрит, ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс.

Note. МЦ – voiding cystourethrography, СНГГ – static nephrosциntigraphy, ФИМС – febrile UTI, аИМС – atypical UTI, оИМС – complicated UTI, ОП – acute pyelonephritis, ПМР – vesicoureteral reflux

исследования в остром периоде: в Швейцарском консенсусе рекомендовано при уросепсисе, атипичной и рецидивирующей ИМС, в NICE – при атипичном и рецидивирующем течении ИМС в возрасте до 3 лет (>3 лет при аИМС), в PNTFD – всем детям в возрасте до 24 мес, в ESPU/EAU и Азии – всем младенцам с фебрильной ИМС в остром периоде, в AEP – всем пациентам в возрасте до 6 мес [15, 17–20].

Микционная цистоуретерография (МЦ) – это рентгенологический метод исследования органов мочевыделительной системы в процессе акта мочеиспускания является «золотым стандартом» для диагностики и градации степени ПМР [21, 22]. Главным минусом данного исследования является лучевая нагрузка. В связи с этим частота использования МЦ ограничивается определением четких показаний для его применения. В рекомендациях ESPU/EAU МЦ проводится всем младенцем после первого эпизода фебрильной ИМС с не *E.coli*-инфекцией и у детей старше 1 года после 2-го эпизода фебрильной ИМС [15]. Рекомендации Delphi схожи с предыдущими и содержат дополнительные показания: наличие изменений на УЗИ и перед оперативным лечением ПМР [22]. ISPN рекомендует проводить МЦ детям после рецидивирующей фИМС, а также при не *E.coli*-инфекции и/или при наличии, как минимум, одного из следующих изменений по данным УЗИ:

- односторонняя или двусторонняя гипоплазия почек;
- аномальная экзогенность почек;
- расширение чашечно-лоханочной системы (гидронефроз  $\geq 2$  степени по классификации SFU – Society for Fetal Urology);
- расширение мочеточника;
- уроэпителиальное утолщение почечной лоханки;
- аномалии мочевого пузыря (уретероцеле, дивертикулы).

Швейцарский консенсус предлагает проводить МЦ детям с ВАМП и/или расширением мочевых путей (изолированное расширение почечной лоханки >10 мм), аИМС и рецидиве ОП [17]. NICE рекомендуют проведение МЦ только в возрасте до 6 мес [18]. Особенностью рекомендаций Азии является показание к проведению МЦ после выявления изменений на УЗИ и/или статической нефросцинтиграфии [21].

Статическая нефросцинтиграфия (СНСГ) является «золотым стандартом» в диагностике почечного рубцевания. Этот метод также может быть применен и в остром периоде для диагно-

стики пиелонефрита, когда клинические симптомы слабо выражены, отсутствуют изменения в анализе мочи или результаты посева мочи неудовлетворительны, что чаще связано с приемом АБ до поступления в стационар [21]. СНСГ имеет хорошую прогностическую значимость в отношении развития нефросклероза: отсутствие изменений в почках в остром периоде с или без ПМР в сочетании с отсутствием патологии, по данным УЗИ, говорит о нулевом риске развития почечного рубцевания [21].

Однако данный метод имеет множество минусов: высокая стоимость проведения процедуры и обслуживания аппарата, необходимость венозного доступа, необходимость введения в наркоз (у детей младшего возраста), радиационное излучение. Оптимальное время для выявления рубцевания почек с помощью СНСГ составляет примерно 4–6 мес после эпизода острого пиелонефрита.

Показания к проведению СНСГ значительно различаются в зависимости от рекомендаций (см. табл. 3), вероятно, из-за неясной роли данного метода в принятии клинических решений [23]. NICE рекомендуют проводить СНСГ у детей в возрасте до 3 лет при атипичных или рецидивирующих ИМС и у детей старше 3 лет только при рецидивирующих инфекциях [18], ISPN – только у пациентов с ПМР 4–5 ст., поскольку это наиболее важный фактор риска, связанный с рубцеванием почек [16]. Азиатские рекомендации предлагают проведение СНСГ у детей с острым пиелонефритом и врожденной гипопластической дисплазией почек [21].

#### **Стратегии инструментальной диагностики**

В настоящее время существуют две основные стратегии в инструментальной диагностике: «снизу–вверх» и «сверху–вниз». Традиционный подход «снизу–вверх» предполагает начало обследования с УЗИ и МЦ, а СНСГ рекомендована для дальнейшего обследования пациентов с рецидивирующей ИМС и пациентов с ПМР высоких степеней. Данная стратегия позволяет выявить максимальное число ПМР, однако, с этим связаны и недостатки: инвазивная процедура МЦ, сопряженная с лучевой нагрузкой, дискомфортом из-за необходимости катетеризации мочевого пузыря, с риском ятрогенной инфекции. Подход «сверху–вниз» разработан для скрининга ПМР высоких степеней у детей с фебрильной ИМС и значительного сокращения количества проводимых МЦ: проводится СНСГ с или без УЗИ в остром периоде, а МЦ только при выявлении отклонений или при рецидиве ИМС. Недостаток нисходящего подхода связан с более высокими

экономическими затратами, лучевой нагрузкой, необходимостью внутривенного доступа и применением наркоза [21].

Выбор подходящей стратегии также должен основываться на особенностях организации местной системы здравоохранения, а для проведения СНСГ, как на примере Швейцарского консенсуса, консилиума: нефролога, уролога, инфекциониста с учетом возможности радиологического и анестезиологического обеспечения [17].

### **Противорецидивная терапия**

Основой противорецидивной терапии является назначение антимикробных химиопрепаратов в профилактической дозе с целью уменьшения количества эпизодов фебрильной ИМС и снижения риска развития нефросклероза. Лекарственные средства принимаются ежедневно вечером незадолго до сна в дозе 20–25 % от обычной терапевтической. На протяжении многих десятилетий триметоприм с сульфаметоксазолом и нитрофурантоином используется для антимикробной профилактики ИМС у детей, однако, в связи с ограничением их применения в раннем детском возрасте во многих странах предпочтение отдается пероральным цефалоспорином [21].

В связи с ростом резистентности как микрофлоры кишечника, так мочи, наблюдается тенденция к сужению показаний для антимикробной профилактики ИМС [32]. В рекомендациях ISPN, Швейцарского консенсуса, PTNFD, Азии и Delphi профилактика ИМС назначается до проведения МЦ (если она показана) и у пациентов с ПМП 3-5 степени [16, 17, 20–22]. Дополнительно ISPN и Delphi рекомендуют проводить профилактику у детей с рИМС [16, 22]. Назначение длительной антимикробной профилактики, по данным ESPU/EAU, может быть оправдано в случае высокой восприимчивости к ИМС и риска приобретенного повреждения почек, а также при наличии симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, а NICE и AEP рекомендуют подходить к вопросам профилактики индивидуально [15, 18, 19]. Период для пересмотра необходимости продолжения противорецидивной терапии конкретному пациенту, по данным Швейцарского консенсуса, составляет 6 мес, NICE – 6–12 мес соответственно [17, 18]. В рекомендациях Азии также рассматриваются вопросы комплаенса пациента старшего возраста и рационального и понятного информирования родителей о целях и необходимости профилактики [21].

Немедикаментозная профилактика ИМС всегда вызывала множество споров в медицинском сообществе, однако, в 2023 г. по результатам Ко-

крановского обзора, включавшего 50 исследований с участием 8857 человек, было доказано, что использование продуктов из клюквы снижает риск развития ИМС у женщин с рецидивирующими ИМП, у детей с ИМС и у людей, восприимчивых к ИМС после такого вмешательства, как лучевая терапия мочевого пузыря [33].

### **Дисфункция мочевого пузыря и кишечника**

Дисфункция нижних мочевых путей (гиперактивный и гипоактивный мочевой пузырь, дисфункциональное мочеиспускание) в сочетании с запорами и/или энкопрезом обозначается как дисфункция мочевого пузыря и кишечника (ДМПКиК) [17]. ДМПКиК является важным фактором риска возникновения и рецидива ИМП у детей, особенно в сочетании с ПМП, поскольку препятствует нормальному опорожнению мочевого пузыря [17, 21]. Кроме того, у некоторых детей с запорами наблюдается расширение ЧЛС даже при отсутствии анатомических аномалий [22]. Согласно результатам двухлетнего многоцентрового проспективного когортного исследования, включавшего 305 детей в возрасте от 2 до 71 мес с ПМП, получавших плацебо в исследовании RIVUR, и 195 детей без ПМП, наблюдавшихся в исследовании CUTIE (Careful Urinary Tract Infection Evaluation), риск развития рецидива фебрильной ИМС у детей с ДМПКиК составил 2,07 (95% ДИ: 1,09–3,93) [34]. Поэтому исключение ДМПКиК настоятельно рекомендуется любому приученному к туалету ребенку с фебрильной или рецидивирующей ИМС [15, 17, 22].

У пациентов с дисфункциональным мочеиспусканием целесообразно использовать дневники мочевого пузыря/кишечника, анкетирование или поведенческий и психологический скрининг, из инструментальных методов – урофлуометрию отдельно или в сочетании с чрескожной электромиографией (ЭМГ), поскольку совместное их применение позволяет более точно дифференцировать первопричину, а в дальнейшем дает базис для подготовки к тренировке мышц тазового дна (биологическая обратная связь – БОС-терапия) [17, 21]. Для диагностики запоров используются Римские критерии IV в сочетании с Бристольской шкалой оценки стула [21]. Также рекомендуется ведение дневника опорожнения кишечника и объема дефекации, а лечение включает: использование клизм, осмотических и стимулирующих слабительных средств, увеличение потребления жидкости, БОС-терапию, работу с психологом, при неэффективности данных методов может рассматриваться хирургическое вмешательство [21].

## Выводы

Пересмотр рекомендаций по диагностике и лечению ИМС у детей неразрывно связано с динамикой появления научных изысканий в данной области. Новые открытия позволяют пересматривать устоявшиеся концепции и создавать менее требовательный и более индивидуализированный подход к каждому пациенту с ИМС. Применение различных методов визуализации должно быть оправдано и не идти вразрез с конечной целью – эффективным определением когорты детей, которым необходимо динамическое наблюдение и назначение длительной антимикробной химиотерапии.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Renko M, Salo J, Ekstrand M et al. Meta-analysis of the Risk Factors for Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2022;41(10):787–792. doi:10.1097/INF.0000000000003628
2. Jamshidbeigi T, Adibi A, Hashemipour SMA et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence of urinary tract infection in childhood. *J Renal Inj Prev* 2023;12(4): e32160. doi:10.34172/jrip.2023.32160
3. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2019;13(1):2–18. doi:10.2174/1872213X13666181228154940
4. Spencer JD, Schwaderer A, McHugh K, Hains DS. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol* 2010;25(12):2469–2475. doi:10.1007/s00467-010-1625-8
5. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(4):302–308. doi:10.1097/INF.0b013e31815e4122
6. Faust WC, Diaz M, Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol* 2009;181(1):290–298. doi:10.1016/j.juro.2008.09.039
7. Cuppari; Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108(2):311–316. doi:10.1542/peds.108.2.311
8. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 2014;168(10):893–900. doi:10.1001/jama-pediatrics.2014.637
9. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126(6):1084–1091. doi:10.1542/peds.2010-0685
10. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):54–61. doi:10.2215/CJN.05210515
11. Stein R, Dogan HS, Hoebek P et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015;67(3):546–558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007
12. Shaikh N, Rajakumar V, Peterson CG et al. Cost-Utility of Antimicrobial Prophylaxis for Treatment of Children With Vesicoureteral Reflux. *Front Pediatr* 2020;7:530. doi:10.3389/fped.2019.00530
13. Daniel M, Szymanik-Grzelak H, Sierdziński J, Podsiady E, Kowalewska-Młot M, Pańczyk-Tomaszewska M. Epidemiology and Risk Factors of UTIs in Children-A Single-Center Observation. *J Pers Med* 2023;13(1):138. doi:10.3390/jpm13010138
14. Ohnishi T, Mishima Y, Matsuda N et al. Clinical characteristics of pediatric febrile urinary tract infection in Japan. *Int J Infect Dis* 2021;104:97–101. doi:10.1016/j.ijid.2020.12.066
15. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children [published correction appears in *J Pediatr Urol*. 2021 Aug;17(4):598]. *J Pediatr Urol* 2021;17(2):200–207. doi:10.1016/j.jpuro.2021.01.037
16. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr* 2020;109(2):236–247. doi:10.1111/apa.14988
17. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children [published correction appears in *Eur J Pediatr*. 2020 Oct 1]. *Eur J Pediatr* 2021;180(3):663–674. doi:10.1007/s00431-020-03714-4
18. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jul 27. (NICE Guideline, No. 224.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588844/>
19. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria [Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019;90(6):400.e1-400.e9. doi:10.1016/j.anpedi.2019.02.009
20. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zakażeniem układu moczowego. Polskie Towarzystwo Nefrologi Dziecięcej Web site. <https://www.ptnfd.org/zalecenia>. Accessed July 13, 2023
21. Yang SS, Tsai JD, Kanematsu A, Han CH. Asian guidelines for urinary tract infection in children. *J Infect Chemother* 2021;27(11):1543–1554. doi:10.1016/j.jiac.2021.07.014
22. Autore G, Bernardi L, La Scola C et al. Management of Pediatric Urinary Tract Infections: A Delphi Study. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(8):1122. doi:10.3390/antibiotics11081122
23. Brandström P, Lindén M. How Swedish guidelines on urinary tract infections in children compare to Canadian, American and European guidelines. *Acta Paediatr* 2021;110(6):1759–1771. doi:10.1111/apa.15727
24. Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X, Kramer MS. To clean or not to clean: effect on contamination rates in mid-stream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics* 2007;119(6):e1288–e1293. doi:10.1542/peds.2006-2392
25. Kaufman J, Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open* 2019;3(1):e000487. doi:10.1136/bmjpo-2019-000487
26. Brogan LJ. What is flow imaging microscopy? FlowCam. February 9, 2023. Accessed August 21, 2023. <https://www.fluid-imaging.com/blog/what-is-flow-imaging-microscopy>
27. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(4):240–250. doi:10.1016/S1473-3099(10)70031-1
28. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56–64
29. Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(7):CD003772. doi:10.1002/14651858.CD003772.pub4
30. Fitzgerald A, Mori R, Lakhnypaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD006857. doi:10.1002/14651858.CD006857.pub2
31. Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging – Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol* 2017;13(6):567–573. doi:10.1016/j.jpuro.2017.07.018
32. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* 2020;395(10237):1659–1668. doi:10.1016/S0140-6736(20)30676-0
33. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;4(4):CD001321. doi:10.1002/14651858.CD001321.pub6

34. Keren R, Shaikh N, Pohl H et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics* 2015;136(1):e13-e21. doi:10.1542/peds.2015-0409

**Сведения об авторах:**

Аспирант Снопков Владимир Владимирович  
220020, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Нарочанская,  
д. 17. Белорусский государственный медицинский университет,  
1-я кафедра детских болезней, преподаватель-стажер.  
Тел.: +375 (17) 369-56-61; E-mail; vvsnopkov@yandex.ru.  
ORCID: 0000-0002-4904-4480

Проф. Байко Сергей Валерьевич, д-р мед. наук  
220020, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Нарочанская,  
д. 17. Белорусский государственный медицинский университет,  
1-я кафедра детских болезней. Тел.: +375 (17) 369-56-61;  
E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

**About the authors:**

Postgraduate student Vladimir V. Snopkov  
Affiliations: 220020, The Republic of Belarus, Minsk, Naro-  
chanskaya st., 17. Belarusian state medical university, 1st de-  
partment of childhood diseases. Phone: +375 (17) 369-56-61;  
E-mail; vvsnopkov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4904-4480

Prof. Sergey V. Baiko MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 220020, The Republic of Belarus, Minsk, Naro-

chanskaya st., 17. Belarusian state medical university, 1st depart-  
ment of childhood diseases. Phone: +375 (17) 369-56-61; E-mail:  
baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:** The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

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

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

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

Статья поступила в редакцию 25.11.2023;  
одобрена после рецензирования 10.01.2024;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 25.11.2023;  
approved after reviewing 10.01.2024;  
accepted for publication 19.01.2024

© И.А. Каримджанов, Г.А. Юсупова, Г.Х. Исканова, Н.А. Исраилова, 2024  
УДК 616.12-008.331.1-06 : 616.61-036.12-053.2 : 611.11-007

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-43-49  
EDN: QMFSID

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИИ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ВАПМП/САКУТ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ

*Ильхамджан Асамович Каримджанов<sup>1</sup>✉, Гулноза Аманиллаевна Юсупова<sup>2</sup>,  
Гулшан Холдоревна Исканова<sup>3</sup>, Нигора Амануллаевна Исраилова<sup>4</sup>*

<sup>1-4</sup> Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

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

<sup>2</sup> gulnoza0330@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9992-9404>

<sup>3</sup> gulshan1972iskanova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3577-499X>

<sup>4</sup> nigora99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1234-9475>

### РЕФЕРАТ

Обзор посвящен вопросам развития у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей (САКУТ-синдром) терминальной стадии почечной недостаточности (тПН). В связи с этим важное значение имеют меры по замедлению прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Одним из независимых факторов риска снижения экскреторной функции почек является артериальная гипертензия (АГ), коррекция которой является обязательным компонентом нефропротекции. САКУТ-синдром ассоциируется с врожденным снижением массы действующих нефронов, что неизбежно приводит к гиперфилтрации, основной причины развития тПН АГ имеет высокую распространенность при САКУТ-синдроме и играет особую роль в поддержании гиперфилтрации. Наличие кист, участков нефросклероза, эндотелиальная дисфункция способствуют активации секреции ренина с дальнейшим увеличением роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ангиотензин II является не только мощным вазоконстриктором. Известно его влияние на симпатическую стимуляцию плотного пятна, гиперплазию гладкомышечных клеток, повышение экспрессии нескольких факторов роста, цитокинов и хемокинов. Результатом взаимодействия этого комплекса является развитие гипертрофия клубочков, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза. Коррекцию АД необходимо начинать с модификации образа жизни. Прием антигипертензивных препаратов у детей рекомендуется начинать при АД > 90 перцентилия. Среди фармакологических препаратов первой линии для лечения АГ главную роль играют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II типа I (БРА). В отличие от взрослых, возможна их комбинация.

**Ключевые слова:** САКУТ-синдром, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, прогрессирование почечной недостаточности, факторы риска, дети

**Для цитирования:** Каримджанов И.А., Юсупова Г.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Артериальная гипертензии как фактор риска развития хронической болезни почек у детей с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей ВАПМП/САКУТ и ее коррекция. *Нефрология* 2024;28(1):43-49. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-43-49. EDN: QMFSID

## ARTERIAL HYPERTENSION AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF CKD IN CHILDREN WITH CAKUT SYNDROME AND ITS CORRECTION

*Ilhamdzhhan A. Karimdzhanov<sup>1</sup>✉, Gulnoza A. Yusupova<sup>2</sup>, Gulshan Kh. Iskanova<sup>3</sup>,  
Nigora A. Israilova<sup>4</sup>*

<sup>1-4</sup>Tashkent Medical Academy, Department of Childhood Diseases No. 2, Uzbekistan

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

<sup>2</sup> gulnoza0330@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9992-9404>

<sup>3</sup> gulshan1972iskanova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3577-499X>

<sup>4</sup> nigora99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1234-9475>

### ABSTRACT

The review is devoted to the development of end-stage renal failure (ESRD) in children with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT syndrome). In this regard, measures to slow the progression of chronic kidney disease (CKD) are important. One of the independent risk factors for a decrease in excretory renal function is arterial hypertension (AH), the cor-

rection of which is a mandatory component of nephroprotection. CAKUT syndrome is associated with a congenital decrease of the mass of active nephrons, which inevitably leads to hyperfiltration, the main cause of the development of ESRD has a high prevalence in CACUT syndrome and plays a special role in maintaining hyperfiltration. The presence of cysts, nephrosclerosis sites, and endothelial dysfunction contribute to the activation of renin secretion with a further increase in the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Angiotensin II is not only a powerful vasoconstrictor. Its effects on sympathetic stimulation of dense spot, hyperplasia of smooth muscle cells, increased expression of several growth factors, cytokines and chemokines is known. The result of the interaction of this complex is the development of glomerular hypertrophy, tubulointerstitial inflammation and fibrosis. Blood pressure correction should begin with lifestyle modification. It is recommended to start taking antihypertensive drugs in children with blood pressure > 90 percentile. Among the first-line pharmacological drugs for the treatment of hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II type I receptor blockers (ARBs) play a major role. Unlike adults, a combination of them is possible.

**Keywords:** CAKUT syndrome, chronic kidney disease, arterial hypertension, progression of renal failure, risk factors, children

**For citation:** Karimdzhanov I.A., Yusupova G.A., Iskanova G.Kh., Israilova N.A. Arterial hypertension as a risk factor for the development of CKD in children with CAKUT syndrome and its correction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):43-49 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-43-49. EDN: QMFSID

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные аномалии почек и мочевых путей ВАПМП/САКУТ являются основной причиной хронической болезни почек (ХБП) в детской популяции [1–5]. Двусторонняя гипоплазия и дисплазия почек с сопутствующими пороками развития мочевых путей или без них встречаются более чем у 50% детей и подростков, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ). При этом детей старше 2 лет больше чем у половины была выявлена ХБП С3–5 стадий [2].

Известно, что в этиологической структуре ХБП у детей преобладают врожденные и наследственные заболевания почек в отличие от взрослых пациентов с ХБП [3–6, 14, 15, 26]. Из наиболее частых причин ХБП у педиатрических пациентов выявляют: ВАПМП (36,4%), хронический гломерулонефрит (19,9%), кистозные болезни почек (10,1%), метаболические и тубулоинтерстициальные нарушения (4,7%), острое повреждение почек токсического/ишемического генеза (2,2%).

У многих больных с ВАПМП/САКУТ развивается тПН [2, 5]. В тяжелых случаях дисплазии тПН возникает в первые годы жизни, а при других пороках развития имеется начальный переходный период, во время которого скорость клубочковой фильтрации (СКФ) может даже увеличиваться за счет гипертрофии и гиперфильтрации оставшихся нефронов. Прогрессирующая потеря экскреторной функции почек чаще всего отмечается в возрасте от 15 до 25 лет. Таким пациентам может потребоваться экстренное начало ЗПТ [2, 7, 9–11]. тПН связана с высокими показателями заболеваемости и смертности, следовательно, стратегии по снижению скорости прогрессирования ХБП и отсрочка ЗПТ могут иметь решающее значение для повышения продолжительности и улучшения качества жизни больных.

В последние годы были проведены ряд исследований по выявлению факторов риска, связанных с прогрессированием ХБП, и обеспечению нефропротекции. Было показано, что одним из важных факторов риск может быть АГ [1, 2, 8]. Исследований по изучению взаимосвязи АГ у детей с ВАПМП/САКУТ недостаточно, в связи с чем мы выполнили обзор литературы, чтобы изучить связь АГ с более быстрым хроническим прогрессированием заболевания почек у детей с ВАПМП/САКУТ, а также варианты лечения таких больных.

## Артериальная гипертензия как фактор риска развития ХБП

По данным разных авторов, АГ играет роль независимого фактора риска более быстрого снижения рСКФ при заболеваниях почек [1–3]. Подтверждена взаимосвязь систолического артериального давления (САД) с прогрессированием ХБП независимо от тяжести протеинурии и квоты потребления белка [9, 11–15]. Исследования проводили в группах сравнения на обычной и малобелковой диете в течение 2–3 лет, контролировали артериальное давление (АД). 284 больных из 25 центров были в возрасте от 2 до 18 лет и имели ХБП С3–4 стадии. При использовании многомерных методов статистического анализа только артериальная гипертензия (САД > 120 мм рт. ст.) и протеинурия (содержание белка в суточной моче > 50 мг/кг) были независимо взаимосвязаны со снижением рСКФ. В исследовании Gonzalez Caledon C et al. также обнаружено, что АГ способствует более быстрому нарушению функции почек и ухудшению состояния у детей с САКУТ-синдромом [9, 14].

Исследование когорты СКiD показало, что у детей с ХБП С2–4 стадий негломерулярного происхождения (САКУТ и генетические заболевания) наблюдалось среднегодовое снижение рСКФ

на 0,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при нормальном АД и без протеинурии, однако, при наличии АГ показатель увеличился до 1,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3]. У 73% детей с ХБП С3 и 4-й стадий установлен диагноз САКУТ-синдром, и при наличии у них АГ риск прогрессирования ХБП возрастал более чем на 30%.

Увеличение на одну единицу Z-балла для систолического АД в начале последующего наблюдения было связано с повышенным в 1,3 раза риском достижения комбинированного исхода в конце исследования (смерть, потребность в ЗПТ или снижение рСКФ на 50% и более) [16].

АГ, как фактор риска, обычно развивается рано у детей с ХБП и имеет высокую распространенность в этой популяции. В отчетах NAPRTCS 1994 г. и 2001 г., около 67% из 3861 ребенка с ХБП имели АГ [17].

В отчете SKiD, опубликованном в 2008 году, представлены данные о перекрестном анализе исходного АД у 432 детей (средний возраст 11 лет; 60% мальчики; средняя СКФ 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). СКФ рассчитывали по экскреции йогексола. Выделяли 2 градации результатов измерения АД: повышенное АД (АД не менее 90-го перцентиля для возраста, пола и роста) и АГ (АД не менее 95-го перцентиля для возраста, пола и роста или прием антигипертензивных препаратов), или как самооценка гипертонии в сочетании с текущим лечением антигипертензивными препаратами. По показателям САД АГ регистрировали у 14%, повышенное АД – у 11%. 68% пациентов с повышенным САД принимали антигипертензивные препараты. По показателям диастолического АД (ДАД) 14% детей имели АГ, у 9% – отмечалось повышенное АД. 53% пациентов с повышенным ДАД принимали антигипертензивные препараты [18]. Следует отметить, что от одной трети до половины случаев АГ ранее не была диагностирована или была неконтролируемой.

Механизм, лежащий в основе влияния АД на прогрессирование ХБП, аналогичен гипотезе, объясняющей влияние АД на сердечно-сосудистую систему. Высокое АД играет важную роль в развитии жесткости сосудов, вторично негативно влияя при этом на почечную микроциркуляцию [13].

Основным механизмом АГ в настоящее время считается активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так, области гипоперфузии почек, такие как кисты, рубцы, диспластическая ткань и повреждение эндотелия, вызывают чрезмерную секрецию ренина и, как следствие, повышение уровня ангиотензина II и

альдостерона [1, 19, 20]. Ангиотензин II не только активирует симпатическую нервную систему, но и является сильным вазоконстриктором. Высокая его продукция индуцирует гипертрофию гладкомышечных клеток клубочковую и канальцевую экспрессию нескольких факторов роста, цитокинов и хемокинов. В результате их синергизма постепенно формируются сначала очаговый, а затем и тотальный гломерулосклероз, и тубулоинтерстициальный фиброз [8, 10, 21, 22].

Кроме того, ангиотензин II признан как провоспалительный агент, способный модулировать иммунные и воспалительные реакции (хемотаксис, пролиферация и дифференцировка моноцитов в макрофаги) различных структур [23].

Напряжение сдвига при повышении АД в конце концов приводит к формированию эндотелиальной дисфункции. Через некоторое время часть сосудов заустевают. Такая рарификация приводит к сокращению тканевой перфузии и последующей гипоксии [23].

Стоит отметить, что дети с САКУТ обычно имеют более низкий риск развития АГ, чем пациенты с гломерулопатиями. Возможно это обусловлено дисфункцией не столько клубочков, сколько канальцев, и связанной с ней нечувствительностью к вазопрессину с последующей потерей соли и воды. Таким образом снижается вероятность объемзависимого характера гипертонии [19].

#### **Коррекция артериальной гипертонии**

Контроль АД становится основополагающим в ведении больных с ХБП для снижения традиционных сердечно-сосудистого риска и сохранения остаточной функции почек в течение длительного времени. Не менее важными являются изменения образа жизни с модификацией диеты и физической активности.

Некоторые исследования у взрослых пациентов с ХБП показали, что ограничение потребления поваренной соли может помочь лучше контролировать АД, и также способствует антигипертензивному и антипротеинурическому эффекту блокаторов ренин-ангиотензин-альдостерона (РААС) [24]. Однако все случаи вторичной почечной гипертонии требуют медикаментозной терапии. KDIGO рекомендует начинать прием антигипертензивных препаратов у детей с ХБП при АД > 90-го перцентиля [25].

Среди фармакологических препаратов первую линию для лечения артериальной гипертонии при ХБП у детей составляют ингибиторы РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II типа (БРА) [8, 12, 21, 26, 27].

Исследования SKiD показали, что дети, использующие РААС-блокаторы лучше контролируют АД, чем пациенты, принимающие другие классы антигипертензивных средств [18]. Samuels et al. также показали что пациенты, принимающие ИАПФ, имели на 89% чаще нормальное АД, чем те, кто не принимал ИАПФ, по результатам суточного мониторинга АД (СМАД), [28].

Для достижения целевых цифр АД чаще всего требуется совместное использование не менее двух классов антигипертензивных средств. Двойная блокада АПФ (ИАПФ и БРА) в отличие от взрослых не исключена у детей, поскольку нет исследований, которые вызывают обеспокоенность по поводу безопасности такой терапии. Кроме того, у детей эта комбинация продемонстрировала аддитивный антигипертензивный и антипротеинурический эффект по сравнению с максимальной дозой ИАПФ [29].

Еще один многообещающий класс – бета-адреноблокаторы, которые обладают дополнительным свойством снижения ренина и протеинурии. Диуретики могут быть полезными в ситуациях гиперволемии. Блокаторы кальциевых каналов не рекомендуются в качестве монотерапии, так как они не снижают протеинурию, хотя могут быть полезны в качестве дополнительного агента при лечении АГ [30]. Исторически сложилось так, что разрешение к использованию у детей препаратов не всегда подавалось производителями, поскольку клинические испытания проводить у детей сложнее, и требований к ним значительно больше по сравнению со взрослыми по этическим, биометрическим и практическим причинам [21]. По этой причине детей с ХБП часто не включают в клинические рандомизированные исследования. Следовательно, данных по безопасности и эффективности лекарственных препаратов именно в этой, наиболее уязвимой группе населения явно недостаточно.

Стремясь прояснить эти сомнения, в 2018 году К.М. Watt et al. собраны доступные данные [31], оценивающие 10 РААС-блокаторов, представленных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для использования у детей с 1998 по 2005 г. (амлодипин, беназеприл, эналаприл, фелодипин, фозиноприл, ирбесартан, лизиноприл, лозартан, квинаприл и рамиприл).

Каждая заявка включала сведения о безопасности и эффективности многоцентровых плацебо-контролируемых испытаний, однако, существенной разницы в частоте нежелательных явлений у детей с нарушением функции почек (рСКФ

<90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не наблюдалось. Следует отметить, в анализируемые испытания не были включены дети с тяжелой почечной дисфункцией (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Все же существует некоторая сдержанность в назначении РААС-блокаторов при ХБП. Эти опасения основаны на возможном резком (пусть даже временном) снижении рСКФ, рисках гиперкалиемии и усугублении анемии, связанной с их приемом.

Е. Wuhl et al. [21] проанализировали эти побочные эффекты в проспективном, рандомизированном, контролируемом исследовании ESCAPE, проведенном в странах Евросоюза с участием лиц 3–18 лет с ХБП С2–4 стадий. Целью исследования было оценить эффект строгого контроля АД. Изучаемым препаратом был рамиприл, прием которого был прекращен из-за побочных эффектов только у 2,4% пациентов. Концентрация креатинина сыворотки увеличилась в 1,3% случаев (5 из 352 пациентов) в течение первых 6 мес лечения, что сопровождалось снижением рСКФ более 25%.

Из-за стойкой гиперкалиемии прием рамиприла был отменен только у одного пациента (0,3%) по сравнению с 1,2–1,6% в исследованиях у взрослых, и в среднем уровень калия в сыворотке крови увеличился всего на 0,3 ммоль/л.

В отношении анемии было установлено, что рамиприл снижал средний уровень гемоглобина на 6 г/л через 2 мес от начала приема с последующей стабилизацией, таким образом профиль безопасности препарата у детей вполне приемлем [21].

Другой спорный вопрос – использование ингибиторов РААС у больных с врожденной или приобретенной единственной почкой. Согласно литературным данным, РААС играет центральную роль в поддержании функции почек у пациентов с единственной почкой, что важно как компенсационный механизм. Однако степень его выраженности может повлиять на прогрессирование почечной недостаточности.

Недавно М. Simeoni et al. привели обзор литературы по оценке действия препарата у этих больных [10]. Несмотря на скудность соответствующих данных, было высказано предположение, что ингибиторы РААС также обладают ренопротекторным свойством у пациентов с единственной почкой с небольшими доказательствами серьезных побочных эффектов. Стоит отметить, что у маленьких детей использование БРА может быть более целесообразным, чем ИАПФ, учитывая, что

уровни ангиотензина II имеют важное значение для поддержки развития и полного созревания почек.

### **Целевые уровни и мониторинг АД при ХБП у детей**

Ряд исследований у детей посвящены не только выбору терапии, но и целевому уровню АД [12], где оценивался эффект строгого контроля артериального давления (ниже 50-го перцентиля) и прогрессирование почечной недостаточности в сравнении с обычным контролем АД (50–90-й перцентиль). Все пациенты в исследовании получали одинаковую дозу рамиприла. Дополнительное снижение АД в группе усиленного контроля АД при необходимости осуществлялось путем приема антигипертензивных средств, которые не являлись ингибиторами, антагонистами РААС. При усилении контроля АД (АД ниже 50-го перцентиля для соответствующего возраста) по сравнению с обычным целевым показателем (АД между 50-м и 90-м перцентилями) риск 50% потери функции почек или прогрессирования до тПН за 5 лет оказался на 35% ниже. Такой эффект наблюдался у больных с гломерулопатией, дисплазией и / или гипоплазией почек, не включая другие врожденные или наследственные нефропатии. Отчасти на основании этих выводов в рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии подтверждено, что АД у детей с ХБП должно быть ниже 50-го перцентиля при протеинурии и ниже 75-го перцентиля у пациентов без протеинурии [32, 33].

Последние рекомендации по АД KDIGO были опубликованы в 2021 г., рекомендации ААП – в 2017 г. [25, 26]. В обоих случаях целевые значения АД более строгие: АД следует снизить до уровня ниже 50-го перцентиля, если нет клинических симптомов гипотензии. В рекомендациях KDIGO предусматривается контроль на основе случайных измерений АД, в то время как ААП – на основе СМАД.

Настоящие рекомендации Американской ассоциации сердца рассматривают СМАД как золотой стандарт для мониторинга АД [34]. В многочисленных исследованиях доказано наличие статистически значимых взаимосвязей между результатами СМАД и степенью поражения органов-мишеней по сравнению с показателями офисного АД [36–38]. Кроме того, СМАД необходим и незаменим для диагностики скрытой, ночной гипертензии и аномальных изменений АД, невозможных для определения при использовании случайных офисных измерений АД [27, 39]. В рекомендациях ААП указано, что, независимо от офисного измерения АД, у детей и

подростков с ХБП и анамнезом АГ АД следует оценивать ежегодно с помощью СМАД для скрининга на скрытую гипертензию [26]. В 2012 году в отчете когорты SKiD 332 детям с ХБП провели СМАД через 1 год после включения в исследование, и у 35% больных детей впоследствии была диагностирована скрытая АГ, определяемая как нормальная при офисном измерении АД, что не соответствует показателям СМАД [28]. Приведенные данные в отчете также поддерживают рекомендации ААП о выполнении ежегодно СМАД детям с ХБП.

### **Протеинурия и артериальная гипертензия при ХБП у детей**

Протеинурия является важным независимым маркером активности заболевания почек [4, 9, 22, 40]. Определенные взаимосвязи АГ и протеинурии известны. В частности, контроль АД сам по себе обладает антипротеинурическим свойством как у взрослых пациентов, так и у детей. Это объясняется тем, что активация РААС приводит не только к повышению АД, но и увеличению внутриклубочкового давления, стимуляции местного высвобождения цитокинов. Отсюда развитие гиперфилтрации, а следовательно, способствует увеличению протеинурии, что ведет к формированию тубулоинтерстициального и нефросклероза [41–43].

Таким образом, мониторинг артериальной гипертензии следует проводить в сочетании с мониторингом протеинурии. Выбор препаратов, которые подавляют активность РААС в качестве первой линии терапии, становится неизбежным, поскольку они обеспечивают реальную ренопротекцию. Большая часть приведенных данных в настоящей работе вытекает из исследований и руководств, проведенных у детей с ХБП, и не специально для детей с САКУТ, поскольку имеющаяся литература ограничена. Однако САКУТ является ведущей причиной ХБП в детстве, следовательно, могут быть экстраполированы на детей с ВАПМП/САКУТ.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ВАПМП/САКУТ являются основной причиной в этиологической структуре ХБП у детей. Прогрессия дисфункции почек у таких пациентов до тПН нередко происходит в том возрасте, когда они перестают наблюдаться у нефролога-педиатра. Важно, чтобы эти пациенты были своевременно поставлены на учет к «взрослому» нефрологу для продолжения адекватных нефропротективных мероприятий, важной составляющей которых является жесткий контроль АД.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ  
REFERENCES

1. Савенкова НД. Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(4):43–48 doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48
- Savenkova ND. Renal Arterial Hypertension in children and adolescents: causes, classification, diagnosis. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2017; 62(4): 43–48 (in Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-4-43-48
2. Stein D, McNamara E. Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract. *Clin Perinatol* 2022;49(3):791–798. doi: 10.1016/j.clp.2022.06.002
3. Kutyrla IE, Savenkova ND, Leviashvili ZG. Renal Prognosis of Vesicoureteral Reflux with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract in Children Pediatrics. *Eastern Europe* 2023;11(2):187–193. doi: 10.34883/Pl.2023.11.2.003
4. Danziger P, Berman DR, Luckritz K. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decisionmaking. *J Perinatology* 2016;36:954–959. doi: 10.1038/jp.2016.107
5. Dong S, Wang C, Li X. Noncoding rare variants of TBX6 in congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Molecular Genetics and Genomics* 2019;294(2):493–500. doi: 10.1007/s00438-018-1522-6
6. Goodier P, Gupta IR, Westland R, Yosypiv I. Congenital Anomalies of the Kidneys. *Pediatric Nephrology*, 8th Edition. R. Shroff. Springer. 2022:79–114. doi: 10.1007/978-3-030-52719-8
7. Кутырло ИЭ, Савенкова НД. Сакут-синдром у детей. *Нефрология (Санкт-Петербург)* 2017;21(3):18–24. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
- Kutyrla IE, Savenkova ND. CAKUT–SYNDROME in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):18–24 (In Russ.). doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
8. Hideshi M, Yutaro H, Takahiko M. Guidelines for the Medical Management of Pediatric Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 2020. doi: 10.1111/iju.14223
9. Winnicki E, Copp P. Adolescents with Chronic Kidney Disease. From Diagnosis to End-Stage Disease. *Springer Nature Switzerland AG* 2019:81–84. doi.org/10.1007/978-3-319-97220-6
10. Simeoni M, Armeni A, Summaria C, Cerantonio A, Fuiano G. Current evidence on the use of anti-RAAS agents in congenital or acquired solitary kidney. *Ren Fail* 2017;39:660–670. doi: 10.1080/0886022X.2017.1361840
11. Waraby BA, Abraham AG, Schwartz GJ, Wong CS, Muñoz A, Betoko A et al. Predictors of rapid progression of glomerular and nonglomerular kidney disease in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Am J Kidney Dis* 2015;65:878–888. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.008
12. The ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361:1639–50. doi: 10.1056/NEJMoa0902066
13. Vidi SR. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:247–251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000595
14. Лысова ЕВ, Савенкова НД. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017;21(3):69–74. doi:10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
- Lysova EV, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):69–74 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
15. Кутырло ИЕ, Левиашвили ЖГ, Батраков ДД, Савенкова НД. Диспансерное наблюдение детей и подростков с врожденными аномалиями почек и мочевыводящих путей, ассоциированными с редкими наследственными синдромами. *Рос вестн перинатол и пед* 2022;67(6):68–74. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-68-74
- Kutyrla IE, Leviashvili ZhG, Batrakov DD, Savenkova ND. Follow-up of children and adolescents with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract, associated with rare hereditary syndromes. *Russ vest of perinatol and ped* 2022;67(6):68–74 (in Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-68-74
16. Belangero VMS, Prates LC, Watanabe A, Schwartzman BSG, Nussenzweig P, Cruz NA et al. Prospective cohort analyzing risk factors for chronic kidney disease progression in children. *J Pediatr* 2017;94:525–531. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.07.015
17. Walawender L, Becknell B, Matsell DG. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: defining risk factors of disease progression and determinants of outcomes. *Pediatr Nephrol* 2023 Mar 3. doi: 10.1007/s00467-023-05899-w
18. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the chronic kidney disease in children study. *Hypertension* 2008;52:631–637. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635
19. VanDeVoorde RG, Mitsnefes MM. Hypertension and CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18:355–361. doi: 10.1053/j.ackd.2011.03.003
20. Hadtstein C, Schaefer F. Hypertension in children with chronic kidney disease: pathophysiology and management. *Pediatr Nephrol* 2008;23:363–371. doi: 10.1007/s00467-007-0643-7
21. Wuhl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004;66:768–776. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00802.x
22. Murugapoopathy V, Gupta IR. A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT). *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(5):723–731. https://doi.org/10.2215/CJN.12581019
23. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens* (2014) 28:74–79. doi: 10.1038/jhh.2013.55
24. Judd E, Calhoun DA. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:116–122. doi: 10.1053/j.ackd.2014.12.001
25. Wheeler D, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83:377–383. doi: 10.1038/ki.2012.425
26. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017;140:3. doi: 10.1542/peds.2017-1904
27. Dionne JM. Evidence-based guidelines for the management of hypertension in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30:1919–1927. doi: 10.1007/s00467-015-3077-7
28. Samuels J, Ng D, Flynn JT, Mitsnefes M, Poffenbarger T, Waraby BA et al. Ambulatory blood pressure patterns in children with chronic kidney disease. *Hypertension* 2012;60:43–50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189266
29. Halbach S, Flynn J. Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:503. doi: 10.1007/s11906-014-0503-3
30. Stotter BR, Ferguson MA. Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatr Nephrol* 2018; 2018:4046. doi: 10.1007/s00467-018-4046-8
31. Watt KM, Avant D, Sherwin J, Benjamin DK, Hornik C, Benjamin DK Jr et al. Effect of renal function on antihypertensive drug safety and efficacy in children. *Pediatr Nephrol* 2018;33:139–146. doi: 10.1007/s00467-017-3763-8
32. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European society of hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016;34:1887–1920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
33. Gallibois CM, Jawa NA, Noone DG. Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges. *Int J Nephrol Renov Dis* 2017;10:205–213
34. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M et al. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from

the American heart association. *Hypertension* 2014; 63:1116–1135. doi: 10.1161/HYP.0000000000000007

35. Gabriele MM, PC Koch Nogueira, Management of Hypertension in CAKUT: Protective Factor for CKD. *Front Pediatr* 2019 June 7. doi.org/10.3389/fped.2019.00222. eCollection 2019

36. Каримджанов ИА, Исканова ГХ, Исраилова НА. Диагностика, мониторинг и лечение артериальной гипертензии у детей. *Нефрология (Санкт-Петербург)* 2023;27(1):31–40. doi:10.36485/1561-6274-2023-27-1-31-40

Karimdzhanov IA, Iskanova GK, Israilova NA. Diagnostics, monitoring and treatment of arterial hypertension in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(1):31–40 (In Russ.) doi:10.36485/1561-6274-2023-27-1-31-40

37. Robinson CH, Chanchlani R. High Blood Pressure in Children and Adolescents: Current Perspectives and Strategies to Improve Future Kidney and Cardiovascular Health. *Kidney Int Rep* 2022 Mar 1;7(5):954–970. doi: 10.1016/j.ekir.2022.02.018

38. Ku E, McCulloch CE, Warady BA, Furth SL, Grimes BA, Mitsnefes MM. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure versus clinic blood pressure measurements and risk of adverse outcomes in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13:422–428. doi: 10.2215/CJN.09630917

39. Каримджанов ИА, Исканова ГХ, Исраилова НА. Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. *Нефрология (Санкт-Петербург)* 2019;23(5):47–55. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55

Karimdzhanov IA, Iskanova GK, Israilova NA. Chronic kidney disease in children: problems of arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(5):47–55. (In Russ.) doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-5-47-55

40. Mistry K. Chronic kidney disease. Clinical Pediatric Nephrology. Third Edition. *CRC Press Taylor & Francis Group* 2017:601–627

41. Yo Han Ahn, Hee Gyung Kang, Il-Soo Ha. Risk Factors for the Progression of Chronic Kidney Disease in Children. *Child Kidney Dis* 2021;25:1–7. doi: 10.3339/jkspn.2021.25.1.1

42. Kamath N, Iyengar A, George N and Luyckx VA, Department. Risk Factors and Rate of Progression of CKD in Children. *Kidney Int Rep* 2019; 4:1472–1477. doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06

43. Brunström M, Carlberg B. Benefits and harms of lower blood pressure treatment targets: systematic review and meta-analysis of randomised placebocontrolled trials. *BMJ Open* 2019;9:e026686. doi:10.1136/

#### Сведения об авторах:

Проф. Каримджанов Ильхамджан Асамович, д-р мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 903515346, E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9356-4870

Доц. Юсупова Гулноза Аманиллаевна, канд. мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 903706440, E-mail: gulnozaamanillaevna@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9992-9404

Доц. Исканова Гулшан Холдоровна, канд. мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 903706440, E-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com. ORCID:0000-0003-3577-499X

Ассистент Исраилова Нигора Амануллаевна 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 90 1757180, E-mail: Nigora99@gmail.com. ORCID:0000-0002-1234-9475

#### About the authors:

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

Associate professor Gulnoza A. Yusupova MD, PhD Affiliations: 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2, Tel. (+998) 903706440, E-mail: gulnozaamanillaevna@gmail.com ORCID: 0000-0002-9992-9404

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

Assistant Nigora A. Israilova, MD, PhD Affiliations: 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2, Tel. (+998) 90 1757180, E-mail: Nigora99@gmail.com ORCID:0000-0002-1234-9475

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

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

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

Статья поступила в редакцию 29.07.2023;  
одобрена после рецензирования 01.10.2023;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 29.07.2023;  
approved after reviewing 01.10.2023;  
accepted for publication 19.01.2024

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
**Клинические исследования**

**ORIGINAL ARTICLES**  
**Clinical investigations**

© И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, П.А. Астанин, Т.Ф. Юсупова, З.Ф. Юсупова, Ф.А. Юсупов, Н.Н. Маматов, Д.С. Ыманкулов, И.О. Кудайбергенова, 2024  
УДК 616-056.52 : 616.61 +616.1

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-50-62

EDN: ORWOCY

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ  
РИСК У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

*Илхом Торобекович Муркамилов<sup>1</sup>, Кубаныч Авеневич Айтбаев<sup>2</sup>,  
Виктор Викторович Фомин<sup>3</sup>, Жамила Абдилалимовна Муркамилова<sup>4</sup>,  
Павел Андреевич Астанин<sup>5</sup>, Турсуной Фуркатовна Юсупова<sup>6</sup>,  
Зулхумор Фуркатовна Юсупова<sup>7</sup>, Фуркат Абдулахатович Юсупов<sup>8</sup>,  
Ниязбек Нурланбекович Маматов<sup>9</sup>, Данияр Султанбекович Ыманкулов<sup>10</sup>,  
Индира Орозобаевна Кудайбергенова<sup>11</sup>*

<sup>1,4</sup> Кафедра терапии №2, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан;

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины при Национальном центре кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова, г. Бишкек, Кыргызстан;

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

<sup>5</sup> кафедра медицинской кибернетики и информатики, Институт цифровой трансформации медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

<sup>5</sup> лаборатория комплексных проблем оценки риска здоровья населения и работающих, Научно-исследовательский институт им. акад. Н.Ф. Измерова, Москва;

<sup>6-8</sup> кафедра неврологии, нейрохирургии и психиатрии, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан;

<sup>9,11</sup> Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан;

<sup>10</sup> Медицинский центр «Green Clinic», г. Бишкек, Кыргызстан

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

<sup>2</sup> kaitbaev@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

<sup>3</sup> fomin\_vic@mail.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> med\_cyber@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

<sup>6</sup> yusupova\_tursunoy\_f@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8502-2203>

<sup>7</sup> zulkhumor.yusupova.f\_05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7621-1128>

<sup>8</sup> furcat\_y@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

<sup>9</sup> drmammatov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4758-4982>

<sup>10</sup> ymankulov9595@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-4975-1196>

<sup>11</sup> k\_i\_02403@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

**РЕФЕРАТ**

**ВВЕДЕНИЕ.** В настоящее время в большинстве стран мира наблюдается тенденция к ежегодному увеличению доли лиц с избыточной массой тела (ИзМТ). Исследования, выполненные в различных возрастных группах и посвященные связи ИзМТ с функциональным состоянием почек, демонстрируют противоречивые результаты. **ЦЕЛЬ.** Изучение функционального состояния почек и распространенности факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела с учетом половых различий. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено поперечное одноцентровое исследование с участием 154 пациентов (73 мужчины и 81 женщина) с ИзМТ (индекс массы тела (ИМТ) 25,0 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>), средний возраст которых составил 53,9±12,6 года. У всех пациентов оценены антропометрические и биохимические показатели, исследовано функциональное состояние почек (по сывороточному креатинину и цистатину С), а также проведен анализ факторов сердечно-сосудистого риска. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ экскреторной функции почек по цистатину С показал, что у большинства обследованных лиц, вне зависимости от пола, наблюдалось снижение рСКФ до ХБП 2 и 3а стадии. ИзМТ среди мужчин статистически значимо чаще ассоциировалась с гипертриглицеридемией (32,8 %), тахикардией (38,3 %) и атеросклеротическим поражением сонных артерий (24,6 %). В подгруппе женщин с ИзМТ средний возраст, содержание липопротеинов низкой плотности, индекс двойного произведения, частоты гиперхолестеринемии, дислипидемии и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), преимущественно эксцентрического типа, были значимо выше, а показатели содержания гемоглобина и числа эритроцитов – значимо ниже. У мужчин с ИзМТ обнаружены значимые корреляционные взаимосвязи рСКФ с концентрациями гемоглобина и С-реактивного белка, а также с величиной индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). У лиц женского пола

с ИзМТ выявлены корреляции рСКФ с уровнями систолического, среднего, пульсового и центрального артериального давления, индекса функциональных изменений, ХС-ЛНП, триглицеридов, гемоглобина, фибриногена, метаболического индекса, а также ИММЛЖ. Величина ИММЛЖ у женщин была значимо связана с уровнем центрального артериального давления, цистатина С, ХС-ЛНП, гемоглобина, фибриногена, метаболического индекса, и рСКФ. В общей выборке пациентов с ИзМТ содержание сывороточного цистатина С положительно коррелировало с ИММЛЖ и обратно – с рСКФ, рассчитанной по цистатину С. Между уровнем центрального артериального давления и рСКФ по цистатину С прослеживалась слабая отрицательная взаимосвязь. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Оценка экскреторной функции почек, по цистатину С и сывороточного креатинина, у лиц с ИзМТ имеет более высокую диагностическую ценность, чем оценка с использованием методов, основанных на использовании только сывороточного креатинина. У лиц мужского пола наличие ИзМТ ассоциируется с тахикардией, гипертриглицеридемией, значимым снижением СКФ и ростом частоты атеросклеротических изменений сонных артерий. У женщин с ИзМТ ассоциированы следующие факторы сердечно-сосудистого риска: пожилой возраст, анемия, повышенная концентрация фибриногена, дислипидемия, повышенные значения индекса двойного произведения, метаболического индекса и индекса функциональных изменений, а также параметров гемодинамики и ГЛЖ.

**Ключевые слова:** избыточная масса тела, цистатин С, факторы риска, почки, сердечно-сосудистая система, распространенность, внутренние органы, патология, здравоохранение

**Для цитирования:** Муркамиллов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамиллова Ж.А., Астанин П.А., Юсупова Т.Ф., Юсупова З.Ф., Юсупов Ф.А., Маматов Н.Н., Д.С. Ыманкулов Д.С., Кудайбергенова И.О. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у пациентов с избыточной массой тела. *Нефрология* 2024;28(1):50-62. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-50-62. EDN: ORWOCY

## RENAL FUNCTION AND CARDIOVASCULAR RISK IN OVERWEIGHT PATIENTS

*Ilkhom T. Murkamilov<sup>1</sup>, Kubanych A. Aitbaev<sup>2</sup>, Viktor V. Fomin<sup>3</sup>,  
Jamila A. Murkamilova<sup>4</sup>, Pavel A. Astanin<sup>5</sup>, Tursunoy F. Yusupova<sup>6</sup>,  
Zulkhumor F. Yusupova<sup>7</sup>, Furkat A. Yusupov<sup>8</sup>, Niyazbek N. Mamatov<sup>9</sup>,  
Daniyar S. Ymankulov<sup>10</sup>, Indira O. Kudaibergenova<sup>11</sup>*

<sup>1,4</sup> Department of Therapy No.2, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>2</sup> Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine at the National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>3</sup> Department of Faculty Therapy No. 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 Medical Cybernetics and Informatics, Institute of Digital Transformation of Medicine of the Russian National Research University named after N.I. Pirogov;

<sup>5</sup> Laboratory of complex problems of health risk assessment of the population and workers, Scientific Research Institute named after Academician N.F. Izmerov, Moscow;

<sup>6-8</sup> Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan;

<sup>9,11</sup> Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>10</sup> Green Clinic Medical Center, Bishkek, Kyrgyzstan

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

<sup>2</sup> kaitbaev@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

<sup>3</sup> fomin\_vic@mail.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> med\_cyber@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1854-8686>

<sup>6</sup> yusupova\_tursunoy\_f@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8502-2203>

<sup>7</sup> zulkhumor.yusupova.f\_05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7621-1128>

<sup>8</sup> furkat\_y@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

<sup>9</sup> drmamatov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4758-4982>

<sup>10</sup> ymankulov9595@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-4975-1196>

<sup>11</sup> k\_i\_o2403@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Currently, in most countries of the world, there is a tendency for an annual increase in the proportion of overweight people (OW). Studies performed in various age groups and devoted to the relationship of OW with the functional state of the kidneys show contradictory results. **THE AIM:** to study the functional state of the kidneys and the prevalence of risk factors for cardiovascular complications in OW, taking into account gender differences. **PATIENTS AND METHODS.** A cross-sectional single-center study was conducted with the participation of 154 patients (73 men and 81 women) with body mass index (BMI) 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>, whose average age was 53.9±12.6 years. Anthropometric and biochemical parameters were evaluated in all patients, the functional state of the kidneys (according to serum creatinine and cystatin C) was studied, and an analysis of cardiovascular risk factors was carried out. **RESULTS.** Analysis of excretory renal function by cystatin C showed that in most of the examined individuals, regardless of gender, there was a decrease in eGFR to CKD stages 2 and 3a. OW among men was statistically significantly more often associated with hypertriglyceridemia (32.8%), tachycardia (38.3%) and atherosclerotic lesion of the carotid arteries (24.6%). In the subgroup of women with ischemic heart disease,

the average age, the content of low-density lipoproteins, the double product index, the frequency of hypercholesterolemia, dyslipidemia and hypertrophy of the left ventricle (LVH), mainly of the eccentric type, were significantly higher, and the hemoglobin content and the number of red blood cells were significantly lower. Significant correlations of eGFR with concentrations of hemoglobin and C-reactive protein, as well as with the value of the left ventricular myocardial mass index (LVMI) were found in men with ischemic heart disease. Correlations of eGFR with the levels of systolic, mean, pulse and central blood pressure, index of functional changes, LDL-C, triglycerides, hemoglobin, fibrinogen, metabolic index, as well as LVMI were found in women with ischemic heart disease. The value of LVH in women was significantly associated with the level of central blood pressure, cystatin C, LDL, hemoglobin, fibrinogen, metabolic index, and eGFR. In the general sample of patients with ischemic heart disease, the content of serum cystatin C was positively correlated with LVH and inversely with eGFR calculated by cystatin C. There was a weak negative relationship between the level of central arterial pressure and eGFR by cystatin C. **CONCLUSION.** Evaluation of excretory renal function, according to cystatin C and serum creatinine, in individuals with ISM has a higher diagnostic value than evaluation using methods based on the use of serum creatinine alone. In males, the presence of OW is associated with tachycardia, hypertriglyceridemia, a significant decrease in GFR and an increase in the frequency of atherosclerotic changes in the carotid arteries. The following cardiovascular risk factors are associated in women with ischemic heart disease: old age, anemia, increased fibrinogen concentration, dyslipidemia, increased values of the double product index, metabolic index and index of functional changes, as well as hemodynamic and LVH parameters.

**Keywords:** overweight, cystatin C, risk factors, kidneys, cardiovascular system, prevalence, internal organs, pathology, healthcare

**For citation:** Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Murkamilova J.A., Astanin P.A., Yusupova T.F., Yusupova Z.F., Yusupov F.A., Mamatov N.N., Ymankulov D.S., Kudaibergenova I.O. Renal function and cardiovascular risk in overweight patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):50-62. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-50-62. EDN: ORWOCY

## ВВЕДЕНИЕ

Патологическое или чрезмерное накопление жира, негативно влияющее на здоровье человека, известно со времен Гиппократ (410 г. до н. э.). XXI век ознаменовался не только пандемией COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), но и ощутимым увеличением числа лиц с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД 2), ишемической болезнью сердца (ИБС), болезнями органов дыхания (БОД), хронической болезнью почек (ХБП), ожирением и избыточной массой тела (ИЗМТ). Нужно отметить, что в основе формирования ИЗМТ лежат расстройства пищевого поведения (высококалорийное питание, увеличение объема порции пищи и повышенное содержание в ней углеводов или соли, низкое содержание витаминов и минералов) и малоподвижный образ жизни [1]. Курение, злоупотребление алкогольными напитками, дисбаланс между потреблением и расходом энергии также составляют важное патогенетическое звено ИЗМТ [2]. Существует взаимосвязь между показателем индекса массы тела (ИМТ) и возникновением АГ и СД 2 [1, 2]. Ежегодно от последствий повышенного ИМТ умирают примерно 2,8 млн взрослых людей. По данным систематического обзора результатов 57 научных исследований [3], проведенных на территории Западной Европы и Северной Америки, прирост ИМТ в 5 кг/м<sup>2</sup> у лиц с ИЗМТ (>25 кг/м<sup>2</sup>) повышает риск общей смертности на 30%, а сердечно-сосудистой – на 40%. По последним данным [4, 5], наиболее частыми осложнениями ИЗМТ являются ХБП и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые, в свою

очередь, связаны с высокими уровнями инвалидизации и смертности [6]. Почечный и сердечно-сосудистый риск ассоциированы с повышенными значениями ИМТ (25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>). В публикации И.Н. Бобковой и соавт. (2018) подчеркнута [7], что, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1,9 млрд взрослых людей имеют ИЗМТ. Как сообщают исследователи [1], в России около 60% людей имеют ИЗМТ и ожирение. Доли мужчин и женщин, страдающих ИЗМТ, составили 56,2 и 62,8% соответственно. Распространенность ИЗМТ на территории США составляет 34%. В недавно проведенном исследовании отмечено, что в 2016 г. около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) имели ИЗМТ [8]. Необходимо отметить, что в общей популяции распространенность ИЗМТ у женщин выше, чем у мужчин. В ретроспективном выборочном исследовании И. Р. Поповой и соавт. (2012) среди 1504 пациентов с ИЗМТ и ожирением доли мужчин и женщин составили 45,5 и 54,5% соответственно, причем каждый 3-й пациент (34,4%) имел ИЗМТ [9]. Примечательно, что различия по ИМТ в различных половозрастных когортах населения варьируют в зависимости от места проживания и условий обитания человека. Следовательно, факторы риска развития и прогрессирования ХБП и ССЗ среди лиц с ИЗМТ могут существенно различаться. Имеются подтверждения того, что у лиц с ИЗМТ снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и/или альбуминурия развиваются в среднем чаще и раньше, чем у людей с нормальной массой тела [2, 3, 7]. Ранее проведенные исследования про-

демонстрировали [9], что с увеличением ИМТ на 10% возрастает вероятность снижения СКФ в 1,3 раза. Понимание роли отдельных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и их связи с ХБП у лиц с ИзМТ может оказать потенциальное влияние на стратегию вторичной и/или третичной профилактики, что, в конечном итоге, будет способствовать снижению общей смертности населения и повышению качества жизни. В связи с этим оценка влияния ИзМТ на риск развития дисфункции почек и распространенность факторов сердечно-сосудистого риска представляет определенный научно-практический интерес.

*Цель исследования* – изучение функционального состояния почек и распространённости факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела с учетом половых различий.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучены клинико-лабораторные показатели и результаты инструментальных исследований у 154 человек (73 мужчины и 81 женщина) с ИзМТ. На момент проведения исследования средний возраст обследованных лиц составил  $53,9 \pm 12,6$  года, минимальный возраст – 22 года, максимальный возраст – 82 года. Дизайн и методология исследования представлены на рис. 1. Данная работа выполнена на следующих клинических базах: кафедры факультетской терапии (КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек), терапии №2 (КРСУ им. первого Президента РФ Б.Н. Ельцина, г. Бишкек), неврологии, нейрохирургии и психиатрии (ОшГУ, г. Ош), а также НИИ молекулярной биологии и медицины (НЦКТ им. акад. Мирсаида Миррахимова, г. Бишкек).

Наднозологический диагноз ХБП устанавливался в соответствии с критериями, предложенными Научным обществом нефрологов России (НОНР). Всем пациентам ( $n=154$ ), включенным в исследование, проводили измерение роста и массы тела, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение уровней систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). ЧСС  $\geq 80$  уд/мин в покое рассматривали как тахикардию. Рост (м) и массу тела (кг) измеряли с помощью ростомера и электронных весов соответственно. Рассчитывали ИМТ по формуле Кетле (1):

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, м}^2} \quad (1).$$

Центральное артериальное давление (ЦАД) регистрировали на приборе «АнгиоСкан» (Рос-

сия). На основании полученных данных гемодинамики, производили расчет пульсового артериального давления (ПАД) по формуле:

$$\text{ПАД, мм рт. ст.} = \text{САД, мм рт. ст.} - \text{ДАД, мм рт. ст.} \quad (2).$$

Также осуществляли расчет среднего артериального давления (СрАД) по формуле:

$$\text{СрАД, мм рт. ст.} = \frac{2 \cdot \text{ДАД, мм рт. ст.} + \text{САД, мм рт. ст.}}{3} \quad (3).$$

Состояние регуляции сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью двойного произведения (индекс Робинсона) по формуле:

$$\text{ДП, уд/мин} \cdot \text{мм рт. ст.} = \frac{\text{ЧСС, уд/мин} \cdot \text{САД, мм рт. ст.}}{100} \quad (4).$$

Помимо этого, рассчитывали индекс ДП по формуле:

$$\text{ИДП,} \frac{\text{уд/мин} \cdot \text{мм рт. ст.}}{\text{мин} \cdot \text{г}} = \frac{\text{ДП, уд/мин} \cdot \text{мм рт. ст.}}{\text{Масса миокарда левого желудочка, г}} \quad (5).$$

Для оценки функции сердечно-сосудистой системы и её адаптационного потенциала вычислялся индекс функциональных изменений (ИФИ) по формуле:

$$\text{ИФИ} = 0,011 \cdot \text{ЧСС, уд/мин} + 0,014 \cdot \text{САД, мм рт. ст.} + 0,008 \cdot \text{ДАД, мм рт. ст.} + 0,009 \cdot \text{масса тела, кг} - 0,009 \cdot \text{рост, см} - 0,27 \quad (6).$$

Значение ИФИ оценивалось в баллах. При ИФИ  $< 2,60$  адаптация считалась удовлетворительной. При ИФИ в диапазоне от 2,60 до 3,10 баллов устанавливалось наличие напряжения механизмов адаптации. За неудовлетворительную адаптацию пациента принимали значение ИФИ от 3,10 до 3,50 балла. За срыв адаптации считали значение ИФИ  $\geq 3,50$  балла. Кроме того, в инструментальной части обследования у всех участников проводилась оценка структурного и функционального состояния сердечно-сосудистой системы с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и ультразвукового доплерографического (УЗДГ), исследование толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий. Согласно российским национальным рекомендациям, критерием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали значение индекса ММЛЖ (ИММЛЖ)  $> 115$  г/м<sup>2</sup> у мужчин и  $> 95$  г/м<sup>2</sup> для женщин [10]. Увеличение относительной толщины стенок устанавливали при значении  $> 0,42$  ед. Критерием концентрического типа ГЛЖ является превышение ИММЛЖ

нормальных значений при относительной толщине стенки (ОТС)  $\geq 0,42$ . В свою очередь критерием эксцентрического типа ГЛЖ является превышение ИММЛЖ при ОТС  $< 0,42$ . За утолщение сонных артерий принималось увеличение ТКИМ до значений не ниже 1,0 мм, а за атеросклеротическую бляшку – увеличение ТКИМ до значений более 1,5 мм или локальное уплотнение на 0,5 мм или на 50 % по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии [11]. При интерпретации результатов лабораторных исследований критерием протеинурии считали случаи выявления белка в общем анализе мочи свыше 100 мг в образце. В соответствии с классификацией НОНР оценивались тяжесть/стадии ХБП. Величина расчетной СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рассматривалась как начальная стадия почечной недостаточности. Анемия определялась в соответствии с рекомендациями НОНР – уровень гемоглобина (Hb) у мужчин ниже 130 г/л и 120 г/л у женщин. Гиперхолестеринемия (ГХС) диагностировалась при уровнях общего холестерина (ОХС)  $> 5,01$  ммоль/л. Гипертриглицеридемия (ГТГ) устанавливалась при содержании триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови  $\geq 1,7$  ммоль/л. Содержание С-реактивного белка (СРБ) считалось повышенным при его уровнях не ниже 5 мг/л в сыворотке крови. Расчетная (СКФ) определялась по методике «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration» (СКД-ЕРІ) на основе сывороточного креатинина [12], а также по методике Ф. Ноекна основе сывороточного цистатина С [13]. Метаболический индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{МИ, баллы} = \frac{\text{ТГ натощак, } \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \cdot \text{ГЛ натощак, } \frac{\text{ммоль}}{\text{л}}}{\text{ХС ЛПВП}^2 \text{ натощак } \left( \frac{\text{ммоль}^2}{\text{л}^2} \right)} \quad (7).$$

По характеру и дизайну настоящее исследование было описательным, ретроспективным, когортным, одномоментным и сравнительным. Клинико-нозологические диагнозы были агрегированы из медицинских карт пациентов.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программного пакета SPSS 23. Для оценки нормальности распределения применялся критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представлялись в виде средних значений со стандартным отклонением ( $m \pm \sigma$ ) или медианы и квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) при других вариантах распределения. Качественные показатели описаны в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Анализ межгрупповых различий выполнялся с использованием t-критерия



Рисунок 1. Дизайн и методология исследования.  
Figure 1. Research design and methodology.

Стьюдента или критерия Манна–Уитни в зависимости от типа распределения исследуемого признака. Для анализа связи количественных признаков применялся корреляционный анализ с использованием расчета коэффициента корреляции Пирсона или рангового коэффициента корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выборка для участия в настоящем исследовании формировалась сплошным методом из числа лиц с ИМТ в диапазоне 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>. Как показано в табл. 1, распространенность АГ была значимо выше у женщин с ИзМТ (51,8%). В то же время. болезни органов дыхания значимо чаще встречались среди мужчин с ИзМТ (в 16,4% случаев,  $p < 0,05$ ). Частоты СД 2, ИБС, заболеваний почек, цереброваскулярных болезней и коморбидных патологий между мужчинами и женщинами не различались (см. табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

**Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование**  
**Clinical characteristics of patients included in the study**

| Нозологические единицы               | Пол пациента               |                            |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                      | мужской (1-я группа), n=73 | женский (2-я группа), n=81 |
| Артериальная гипертензия*            | 25 (34,2%)                 | 42 (51,8%)                 |
| Болезни органов дыхания*             | 12 (16,4%)                 | 5 (6,1%)                   |
| Сахарный диабет 2 типа               | 6 (8,2%)                   | 8 (9,8%)                   |
| Ишемическая болезнь сердца           | 18 (24,6%)                 | 21 (25,9%)                 |
| Хронические интерстициальные нефриты | 8 (10,9%)                  | 11 (13,5%)                 |
| Хронические пиелонефриты             | 11 (15,0%)                 | 15 (18,5%)                 |
| Цереброваскулярные болезни           | 5 (6,8%)                   | 4 (4,9%)                   |
| Коморбидные патологии                | 15 (20,5%)                 | 18 (22,2%)                 |

\* p&lt;0,05.

Из данных табл. 2 следует, что средний возраст женщин с ИзМТ был выше, чем у мужчин (56,9±12,5 лет против 50,6±11,9 года, p<0,05). Показатели ИМТ, ЧСС и уровней ДАД между исследуемыми подгруппами не отличались. Можно отметить, что у женщин с ИзМТ величины САД и ЦАД были значимо выше. Помимо этого, статистически значимо различались концентрация Hb (128,7±20,2 г/л у женщин и 146,8±27,1 г/л у мужчин, p<0,05) и число эритроцитов (4,53±0,63 × 10<sup>12</sup> у женщин и 4,88±0,99 × 10<sup>12</sup> у мужчин, p<0,05). Анализ метаболизма липидов показал, что концентрации ОХС, ТГ и величина коэффициента атерогенности между группами не различались. Как и ожидалось, у лиц женского пола с ИзМТ содержание ХС-ЛВП было выше, чем у мужчин (1,21±0,25 ммоль/л и 1,08±0,31 ммоль/л, p<0,05). Средние концентрации ХС-ЛНП были выше также у женщин (3,70±1,27 ммоль/л и 3,21±1,29 ммоль/л, p<0,05). В исследуемых подгруппах значения концентрации СРБ и фибриногена крови не различались (см. табл. 2). При анализе экскреторной функции почек выяснилось, что уровни сывороточного креатинина (83,7 [72,8;119,0] мкмоль/л у мужчин и 65,0 [58,6;79,0] мкмоль/л у женщин, p<0,05) и цистатина С (1,20 [1,06;1,65] мг/л у мужчин и 1,09 [0,95;1,25] мг/л у женщин, p<0,05) различались значимо. Величины СКФ, рассчитанные на основе сывороточного креатинина, составили 80,0±31,8 мл/мин и 79,9±29,0 мл/мин (p>0,05) у мужчин и женщин соответственно. Однако СКФ, вычисленная по цистатину С, оказалась значимо ниже у мужчин (59,5±21,9 мл/мин против 69,0±23,5 мл/мин у женщин, p<0,05).

Таблица 2 / Table 2

**Сравнительная характеристика обследованных пациентов с ИзМТ (n=154)**  
**Comparative characteristics of examined patients with IMT (n=154)**

| Показатели                                 | Пол пациента         |                      |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                            | мужской, n=73        | женский, n=81        |
| Средний возраст, лет                       | 50,6±11,9            | 56,9±12,5*           |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>       | 127,5±1,5            | 27,2±1,4             |
| ЧСС, уд/мин                                | 80±14                | 76±11                |
| Систолическое АД, мм рт. ст.               | 132±17               | 137±23               |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.              | 86±10                | 84±11                |
| ЦАД, мм рт. ст.                            | 129±18               | 133±20               |
| Гемоглобин, г/л                            | 146,8±27,1           | 128,7±20,2*          |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л           | 4,88±0,99            | 4,53±0,63*           |
| Общий холестерин, ммоль/л                  | 5,05±1,71            | 5,44±1,56            |
| Холестерин-ЛВП, ммоль/л                    | 1,08±0,31            | 1,21±0,25*           |
| Холестерин-ЛНП, ммоль/л                    | 3,21±1,29            | 3,70±1,27*           |
| Триглицериды, ммоль/л                      | 1,52 [0,95; 2,58]    | 1,35 [0,98; 2,00]    |
| Коэффициент атерогенности, ед.             | 3,39 [2,60; 4,58]    | 3,52 [2,55; 4,14]    |
| Фибриноген, г/л                            | 3,78±1,42            | 4,43±1,93            |
| С-реактивный белок, мг/л                   | 1,20 [0,70; 5,10]    | 2,55 [0,62; 5,37]    |
| Креатинин, мкмоль/л                        | 83,7 [72,8; 119,0]   | 65,0 [58,6; 79,0]*   |
| Цистатин С, мг/л                           | 1,20 [1,06; 1,65]    | 1,09 [0,95; 1,25]*   |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКД-ЕРІ*) | 80,0±31,8            | 79,9±29,0*           |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (F. Ноек*) | 59,5±21,9            | 69,0±23,5*           |
| Протеинурия, г/л                           | 0,345 [0,000; 5,000] | 0,540 [0,070; 3,000] |

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; ПН – почечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* p<0,05.

Note. CKD – chronic kidney disease; PN – renal failure; HR – heart rate; BP – blood pressure; CS – HDL – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; GFR – glomerular filtration rate; \* p<0.05.

В связи с этим было принято решение о необходимости изучения функционального состояния почек с использованием методов, основанных на использовании значений концентрации как сывороточного креатинина, так и сывороточного цистатина С (табл. 3).

Из данных табл. 3 следует, что у 56,2% мужчин и 58,0% женщин СКФ по СКД-ЕРІ была в пределах нормы. При расчете СКФ по методу F. Ноек произошло существенное сокращение числа лиц, имеющих ХБП С1 стадии, в обеих подгруппах. Незначительное снижение экскреторной функции

Таблица 3 / Table 3

### Характеристика функционального состояния почек в зависимости от методики расчета СКФ Characteristics of the functional state of the kidneys depending on the methodology for calculating GFR

| Градация степеней снижения СКФ (от С1 до С5) | 1-я группа, мужчины, n=73 |             | 2-я группа, женщины, n=81 |              |
|----------------------------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|--------------|
|                                              | СКД-EPI                   | F. Hoek     | СКД-EPI                   | F. Hoek      |
| С1, СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>      | 41 (56,2%)*               | 6 (8,2%)    | 47 (58,0%)*               | 15 (18,6%)** |
| С2, СКФ = 60–89 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>   | 14 (19,2%)                | 35 (48,0%)* | 22 (27,2%)                | 44 (54,3%)*  |
| С3а, СКФ = 45–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 8 (10,9%)                 | 15 (20,5%)* | 6 (7,4%)                  | 11 (13,6%)*  |
| С3б, СКФ = 30–44 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 3 (4,1%)                  | 9 (12,3%)*  | 1 (1,2%)                  | 1 (1,2%)     |
| С4, СКФ = 15–29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>   | 3 (4,1%)                  | 4 (5,5%)    | 4 (5,0%)                  | 7 (8,6%)     |
| С5, СКФ < 15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>      | 4 (5,5%)                  | 4 (5,5%)    | 1 (1,2%)                  | 3 (3,7%)     |

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; \* p<0,05 (между СКД-EPI и F. Hoek); \*\* p<0,05 (между мужчинами и женщинами).

Note. GFR – glomerular filtration rate; СКД-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; \* p<0.05 (between СКД-EPI and F. Hoek); \*\* p<0.05 (between men and women).

почек по СКД-EPI отмечалось у 19,2% мужчин и 27,2% женщин. При этом как в подгруппе мужчин (48,0%), так и женщин (54,3%) значимо выросла доля лиц с ХБП С2 стадии. Доля лиц с умеренным снижением рСКФ (ХБП С3а стадии) была выше среди мужчин (20,5%) и женщин (13,6%) при использовании метода F. Hoek по сравнению с методом СКД-EPI (10,9% мужчин и 7,4% женщин). В подгруппе мужчин с ИЗМТ С3б стадии по СКД-

EPI обнаружена у 4,1% пациентов и по F. Hoek у 12,3%, p<0,05. Примечательно, что доля женщин с ИЗМТ, имеющих существенное снижение СКФ по разным методам оценки, оказалась сходной (см. табл. 3). рСКФ по креатинину и цистатину С, соответствующие ХБП С4 и С5 стадий, у мужчин и женщин значимо не различались. Следует отметить, что частота протеинурии – одного из основных признаков поражения почек между исследуемыми выборками не различалась (см. табл. 2).

Таблица 4 / Table 4

### Сравнительная характеристика групп пациентов с ИЗМТ по показателям функционирования сердечно-сосудистой системы Comparative characteristics of groups of patients with IMT in terms of the functioning of the cardiovascular system

| Показатели                                               | Пол пациента     |                  |
|----------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                          | мужской, n=73    | женский, n=81    |
| Пульсовое АД, мм рт. ст.                                 | 48±13            | 52±20            |
| Среднее АД, мм рт. ст.                                   | 44±6             | 46±8             |
| Двойное произведение, усл. ед.                           | 104,8±20,3       | 104,3±24,6       |
| Индекс двойного произведения*, усл. ед.                  | 0,609±0,201      | 0,704±0,204      |
| Индекс функциональных изменений                          | 9,50±1,06        | 10,1±3,4         |
| Метаболический индекс, ед.                               | 6,92 (4,76;14,2) | 5,96 (3,92;8,96) |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>               | 94,9±34,1        | 87,1±20,7        |
| Индекс массы миокарда ЛЖ к росту (2,7), г/м <sup>2</sup> | 42,3±10,7        | 41,9±15,5        |
| Индекс массы миокарда ЛЖ (^2), г/м <sup>2</sup>          | 62,2±22,7        | 58,6±14,5        |
| Относительная толщина стенки ЛЖ, ед.                     | 0,352±0,066      | 0,368±0,063      |
| Толщина комплекса интима-медиа СА, см                    | 0,11 (0,08;0,13) | 0,10 (0,08;0,11) |

Примечание. ИЗМТ – избыточная масса тела; АД – артериальное давление; ЛЖ – левый желудочек; СА – сонные артерии; \* p<0,05.

Note. IZBW – overweight; BP – blood pressure; LV – left ventricle; СА – carotid arteries; \* p<0.05.

Как было ранее показано в табл. 2, значимых отличий в структуре выраженности снижения СКФ по формуле СКД-EPI получено не было. У мужчин с ИЗМТ процент пациентов с ХБП С1 стадии был существенно ниже по сравнению с женщинами (8,2% и 18,6%, p<0,05). Доля лиц с наличием почечной недостаточности как в подгруппе мужчин, так и женщин была существенно выше по рСКФ по сывороточному цистатину С. Вместе с тем, среди мужчин с ИЗМТ при использовании метода оценки рСКФ по F. Hoek лица с ХБП С3б стадии выявлялись чаще.

Одной из задач нашего исследования явился анализ факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИЗМТ. Так, показатели пульсового, среднего АД и ДП между мужчинами и женщинами не отличались (табл. 4). Более высокие значения индекса ДП были характерны для лиц женского пола (0,704±0,204 усл. ед. и 0,609±0,201 усл. ед., p<0,05). ИФИ, МИ, а также ИММЛЖ у мужчин и женщин статистически значимо не различались.

Согласно данным из табл. 5, сравниваемые подгруппы различались по показателям липидного обмена. Так, если у женщин значимо чаще встречались ГХС (54,3%) и ДЛП (56,7%), то у мужчин – ГТГ (32,8%), тахикардия (38,3%) и атеросклеротическое поражение СА (24,6%). При анализе структурной перестройки ЛЖ выявлено, что доля лиц, имеющих ГЛЖ, была выше среди

Таблица 5 / Table 5

**Оценка структуры факторов сердечно-сосудистого и почечного риска**  
**Assessment of the structure of cardiovascular and renal risk factors**

| Показатели                          | 1-я группа, мужчины, n=73 | 2-я группа, женщины, n=81 |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Гиперхолестеринемия*                | 27 (36,9%)                | 44 (54,3%)                |
| Дислипидемия*                       | 31 (42,4%)                | 46 (56,7%)                |
| Гипертриглицеридемия*               | 24 (32,8%)                | 18 (22,2%)                |
| Анемия                              | 9 (12,3%)                 | 13 (16,0%)                |
| С-реактивный белок (>5 мг/л)        | 9 (12,3%)                 | 11 (13,5%)                |
| Протеинурия                         | 18 (24,6%)                | 17 (20,9%)                |
| Гипертрофия левого желудочка*       | 13 (17,8%)                | 26 (32,0%)                |
| Эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ* | 6 (8,2%)                  | 17 (20,9%)                |
| Концентрический тип гипертрофии ЛЖ  | 7 (9,6%)                  | 9 (11,1%)                 |
| Увеличение ЧСС $\geq 80$ уд/мин*    | 28 (38,3%)                | 21 (25,9%)                |
| Атеросклеротическая бляшка в СА*    | 18 (24,6%)                | 8 (9,8%)                  |

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; СА – сонные артерии; \*  $p < 0,05$ .

Note. HR – heart rate; SA – carotid arteries; \*  $p < 0,05$ .

женщин (32,0%), чем среди мужчин (17,8%). В подгруппе мужчин с ИзМТ различий по частоте встречаемости эксцентрического (8,2%) или концентрического (9,5%) ГЛЖ обнаружено не было. Однако среди женщин частота эксцентрического (20,9%) типа структурной перестройки ЛЖ оказалась выше частоты концентрического (11,1%) типа.

При проведении корреляционного анализа, несмотря на малый объем выборок, были выявлены значимые корреляционные связи (табл. 6). В подгруппе мужчин СКФ, рассчитанная по цистатину С, тесно коррелировала с концентрациями Нб ( $r = -0,747$ ;  $p = 0,005$ ) и СРБ ( $r = -0,259$ ;  $p = 0,017$ ), а также с величиной ИММЛЖ ( $r = -0,525$ ;  $p = 0,021$ ). У женщин с ИзМТ величина СКФ имела связь с уровнями САД ( $r = -0,660$ ;  $p = 0,010$ ), ЦАД ( $r = -0,665$ ;  $p = 0,009$ ), пульсового АД ( $r = -0,728$ ;  $p = 0,003$ ), среднего АД ( $r = -0,660$ ;  $p = 0,010$ ), ДП ( $r = -0,314$ ;  $p = 0,030$ ), ИФИ ( $r = -0,441$ ;  $p = 0,002$ ), ХС-ЛНП ( $r = -0,375$ ;  $p = 0,004$ ), ТГ ( $r = -0,723$ ;  $p = 0,003$ ), Нб ( $r = -0,569$ ;  $p = 0,034$ ), фибриногена ( $r = -0,702$ ;  $p = 0,005$ ), МИ ( $r = -0,584$ ;  $p = 0,005$ ), а также ИММЛЖ ( $r = -0,616$ ;  $p = 0,010$ ). С целью оценки роли факторов сердечно-сосудистого риска у лиц с ИзМТ корреляционный анализ также проводился отдельно с учетом пола (см. табл. 6).

Так, в подгруппе мужчин с ИзМТ выявлялась тесная прямая связь величины ИММЛЖ с концентрацией сывороточного цистатина С ( $r = 0,464$ ;  $p = 0,005$ ) и обратная – со СКФ ( $r = -0,525$ ;  $p = 0,021$ ). У женщин показатель ИММЛЖ находился в прямой зависимости от уровня ЦАД ( $r = 0,394$ ;

Таблица 6 / Table 6

**Результаты оценки связи между клинико-лабораторными и инструментальными показателями**

**The results of assessing the relationship between clinical laboratory and instrumental indicators**

| Пол                                                      | Мужской, n=73 |       | Женский, n=81 |       |
|----------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------|-------|
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин                  |               |       |               |       |
| Параметры                                                | r             | p     | r             | p     |
| Систолическое АД, мм рт. ст.                             | -0,137        | 0,430 | -0,660        | 0,010 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.                            | -0,211        | 0,230 | -0,116        | 0,392 |
| Центральное АД, мм рт. ст.                               | -0,220        | 0,080 | -0,665        | 0,009 |
| Пульсовое АД, мм рт. ст.                                 | -0,005        | 0,974 | -0,728        | 0,003 |
| Среднее АД, мм рт. ст.                                   | -0,137        | 0,437 | -0,660        | 0,010 |
| Двойное произведение, ед.                                | -0,084        | 0,555 | -0,314        | 0,030 |
| Индекс ФИ, усл. ед.                                      | -0,018        | 0,406 | -0,441        | 0,002 |
| Холестерин-ЛНП, ммоль/л                                  | -0,153        | 0,385 | -0,375        | 0,004 |
| Триглицериды, ммоль/л                                    | -0,023        | 0,893 | -0,723        | 0,003 |
| Гемоглобин, г/л                                          | -0,747        | 0,005 | -0,569        | 0,034 |
| С-реактивный белок, мг/л                                 | -0,259        | 0,017 | -0,232        | 0,149 |
| Фибриноген, г/л                                          | 0,288         | 0,088 | -0,702        | 0,005 |
| Метаболический индекс, ед.                               | -0,038        | 0,788 | -0,584        | 0,005 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                     | -0,119        | 0,888 | -0,164        | 0,143 |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>               | -0,525        | 0,021 | -0,616        | 0,010 |
| Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup> |               |       |               |       |
| Параметры                                                | r             | p     | r             | p     |
| Цистатин С, мг/л                                         | 0,464         | 0,005 | 0,392         | 0,005 |
| Систолическое АД, мм рт. ст.                             | 0,283         | 0,255 | 0,111         | 0,610 |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.                            | 0,281         | 0,257 | 0,175         | 0,606 |
| Центральное АД, мм рт. ст.                               | 0,321         | 0,194 | 0,394         | 0,005 |
| Пульсовое АД, мм рт. ст.                                 | 0,155         | 0,538 | 0,412         | 0,196 |
| Среднее АД, мм рт. ст.                                   | 0,283         | 0,255 | 0,338         | 0,309 |
| Двойное произведение, ед.                                | 0,265         | 0,287 | 0,158         | 0,192 |
| Индекс ФИ, усл. ед.                                      | 0,237         | 0,347 | 0,446         | 0,169 |
| Холестерин-ЛНП, ммоль/л                                  | 0,340         | 0,891 | 0,739         | 0,002 |
| Триглицериды, ммоль/л                                    | 0,268         | 0,281 | 0,504         | 0,113 |
| Гемоглобин, г/л                                          | -0,367        | 0,134 | 0,676         | 0,008 |
| С-реактивный белок, мг/л                                 | 0,024         | 0,905 | 0,181         | 0,263 |
| Фибриноген, г/л                                          | 0,014         | 0,944 | 0,743         | 0,002 |
| Метаболический индекс, ед.                               | 0,191         | 0,448 | 0,602         | 0,037 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                     | 0,127         | 0,282 | 0,435         | 0,181 |
| СКФ, мл/мин (F. Hock)                                    | -0,525        | 0,021 | -0,616        | 0,010 |

Примечание. АД – артериальное давление; ФИ – функциональные изменения; ЛНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; r – значение коэффициента корреляции; p – уровень значимости.

Note. BP – blood pressure; FI – functional changes; LDL – low density lipoprotein; GFR – glomerular filtration rate; r – is the value of the correlation coefficient; p – is the significance level.

$p = 0,005$ ), концентрации сывороточного цистатина С ( $r = 0,392$ ;  $p = 0,005$ ), холестерина-ЛНП ( $r = 0,739$ ;  $p = 0,002$ ), Нб ( $r = -0,676$ ;  $p = 0,008$ ), фибриногена ( $r = 0,743$ ;  $p = 0,002$ ) и величины метаболического индекса ( $r = 0,602$ ;  $p = 0,037$ ). Важно подчеркнуть, что сила взаимосвязи между ИММЛЖ и СКФ, рассчитанная по цистатину С, оказалась более выраженной среди женщин с ИзМТ ( $r = -0,616$ ;

$p=0,010$ ). Данный факт указал на необходимость проведения оценки связи между сывороточным цистатином С и ИММЛЖ в общей выборке ( $n=154$ ), где была получена положительная корреляция ( $r=0,445$ ;  $p<0,05$ ). Вместе с тем, была выявлена обратная взаимосвязь ИММЛЖ со СКФ при расчёте по цистатину С ( $r=-0,400$ ;  $p<0,05$ ) в общей группе. Отдельно необходимо отметить, что между уровнями САД и СКФ по цистатину С прослеживалась отрицательная взаимосвязь ( $r=-0,311$ ;  $p<0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании изучены функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у пациентов с ИзМТ в зависимости от пола. Как известно, интегральным лабораторным показателем, оценивающим функциональное состояние почек, является рСКФ [7, 12, 13]. Определение стадии ХБП и расчет дозы лекарственного препарата с преимущественно ренальной элиминацией указывают на необходимость мониторинга СКФ [7, 14, 15]. Стоит отметить, что в клинической практике единая общепринятая методика определения рСКФ для лиц с ИзМТ отсутствует. По мнению ведущих специалистов [7, 14, 15], к доступным и достаточно надежным способам вычисления СКФ можно отнести формулу СКД-ЕРІ. Однако показано, что у лиц с высокими значениями ИМТ при оценке рСКФ с использованием цистатина С удается достигнуть более раннего выявления снижения данного показателя.

Как было отмечено (см. табл. 3), оценка СКФ с использованием сывороточного цистатина С по формуле F. Ноек как в подгруппе мужчин, так и женщин позволила выявить большое число лиц с ХБП С1, С2 и С3 стадиями. Причем, метод оценки рСКФ по F. Ноек [13] значительно чаще выявлял лиц с ХБП С3б стадии среди мужчин с ИзМТ. В целом, в нашем исследовании у мужчин с ИзМТ уровень сывороточного цистатина С оказался значительно выше, а рСКФ – значительно ниже, чем у женщин. Литературные данные указывают на то [7, 15], что цистатин С является гликозилированным белком с молекулярной массой 13,4 кДа. Он входит в семейство ингибиторов цистеиновых протеиназ и впервые выделен у пациентов с почечной недостаточностью. В норме цистатин С синтезируется всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью и свободно фильтруется через клубочковую мембрану, однако, полностью метаболизируется в почках и не секретируется проксимальными почечными канальцами. Указанные биологические свойства цистатина С делают

его подходящим альтернативным (параллельным) маркером оценки рСКФ в клинической нефрологии. В последние годы выдвинуто положение [16, 17] о том, что повышение сывороточного уровня цистатина С может служить маркером не только ХБП, но и сердечно-сосудистых нарушений. В рамках нашего исследования установлено (см. табл. 6), что при ИзМТ как у мужчин ( $r=0,464$ ;  $p=0,005$ ), так и у женщин ( $r=0,392$ ;  $p=0,005$ ) уровень сывороточного цистатина С связан с величиной ИММЛЖ. Ранее Т.Е. Руденко и соавт. (2015) продемонстрировали прямую взаимосвязь цистатина С с ИММЛЖ. Как сообщают авторы, уровень цистатина С и наличие АГ были связаны с ИММЛЖ [17]. В другом исследовании [18] сделан вывод о том, что цистатин С рассматривается как универсальный прогностический маркер развития ССО и почечной дисфункции у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Одним из путей улучшения почечной выживаемости и снижения смертности от ССО является своевременное выявление структурной перестройки ЛЖ на додиализной стадии ХБП. У пациентов с почечной недостаточностью гораздо чаще выявляется ГЛЖ, нежели в общей популяции. В нашем исследовании (см. табл. 5) частота встречаемости ГЛЖ оказалась значительно выше среди женщин с ИзМТ (32,0% среди женщин против 17,8% среди мужчин,  $p<0,05$ ). Примечательно, что у обследованных женщин с ИзМТ в структуре ГЛЖ превалировал эксцентрический тип, однако, тяжесть дисфункции почек у мужчин была более выраженной (см. табл. 2). Вероятно, на большее увеличение частоты ГЛЖ у женщин с ИзМТ в исследуемой выборке (в сравнении с мужчинами с ИзМТ) прямо или опосредованно оказали влияние такие факторы, как пожилой возраст, низкий уровень Hb и повышенный уровень ХС-ЛНП (см. табл. 2), более высокие значения индекса ДП (см. табл. 4), а также показателей ГХС и ДЛП (см. табл. 5). По данным литературы [19], у женщин в период менопаузы недостаток эстрогенов приводит к увеличению массы тела и перестройке типа ожирения в сторону метаболически нездорового фенотипа. В нашем исследовании у женщин прослеживалась тенденция к повышению уровней САД и САД, отмечалось статистически значимое снижение содержания Hb и числа эритроцитов, а также повышение индекса ДП (см. табл. 4). Влияние возраста, повышенного уровня АД и анемического синдрома на риск возникновения ХБП и ССЗ было установлено давно. Важно отметить, что среди лиц женского пола случаи АГ встречались намного чаще (см. табл. 1). В обеих группах ИФИ,

как интегральный показатель функционального состояния сердечно-сосудистой системы, был выше оптимальных значений. По данным табл. 3 и 5 видно, что индекс ДП и ИФИ были связаны со СКФ у женщин. По нашему мнению, возможным объяснением снижения СКФ у женщин с ИзМТ может служить кумуляция факторов сердечно-сосудистого риска. В ряде работ продемонстрирована прогностическая роль высокого значения ИМТ для женщин [20]. В рамках регистра «The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe» (DECODE) установлено, что относительный риск смерти от ССЗ у женщин с высоким значением ИМТ в сравнении с лицами без ожирения составил 2,78, в то время как у мужчин – лишь 2,26 [21]. Из данных табл. 6 следует, что повышение значения метаболического индекса при ИзМТ у женщин связано, с одной стороны, со снижением СКФ и, с другой стороны – с ростом массы миокарда ЛЖ. Согласно данным одного из исследований [22], чем выше значение показателя метаболического индекса, тем более выражена инсулинорезистентность у лиц с ИзМТ. Прирост показателя метаболического индекса, особенно у лиц старших возрастных групп, сопровождается возникновением новых случаев ХБП, обусловленных атеросклерозом, СД 2, нарушением липидного обмена. Инсулинорезистентность является сопутствующим состоянием при увеличении ИМТ и служит самостоятельным фактором риска развития ХБП у лиц с метаболическим синдромом. По имеющимся сведениям [23], у пациентов с ИзМТ риск развития острого нарушения мозгового кровообращения с учетом АГ, ГХС и гипергликемии увеличивается на 98%. Важно помнить, что у лиц с ИзМТ нередко регистрируется снижение скорости кровотока в сонных артериях, а при наличии сопутствующих заболеваний повышается риск развития цереброваскулярных болезней [24]. В табл. 5 показано, что среди мужчин с ИзМТ значимо чаще выявляется атеросклеротическое поражение сонных артерий. Влияние ИзМТ на ремоделирование крупных артерий у относительно здоровых лиц с различными уровнями артериального давления детально описано в исследовании Я. Б. Ховаевой и соавт. [25].

В исследовании Ю.А. Балановой и соавт. (2018) описана взаимосвязь пола, ожирения и АГ – отношения шансов развития АГ при ожирении составили 2,71 и 2,52 для мужчин и женщин соответственно [1]. Необходимо отметить, что частота выявления признаков ХБП и возникновения сердечно-сосудистого риска у лиц с ИзМТ значительно возрастает по мере увеличе-

ния показателя ИМТ. В упомянутом эпидемиологическом исследовании (по регистровым данным) показано [1], что распространённость ожирения была выше среди женщин в сравнении с мужчинами: при оценке по ИМТ – 30,8 и 26,9%, соответственно. ИМТ в диапазоне 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> (или предожирение) повышает риск преждевременной смерти у лиц с сопутствующими ССЗ, протеинурией и терминальной почечной недостаточностью в общей популяции. В ранее опубликованном мета-анализе проспективных исследований [26] продемонстрировано, что при высоких значениях ИМТ риск развития ишемической болезни сердца, СД 2 типа увеличивается на 50%.

В исследовании Е.В. Акимовой и соавт. (2013) установлено [27], что в группе мужчин наблюдалась значимая тенденция к увеличению относительного риска смерти от ССЗ при ИМТ выше 29,2 кг/м<sup>2</sup>. Обсуждая половые особенности сердечно-сосудистого риска при ИзМТ, следует отметить, что в нашем исследовании у мужчин (см. табл. 5) значимо чаще выявлялись случаи ГТГ, тахикардии и атеросклеротического поражения сонных артерий. Оценка связи показала (см. табл. 6), что у мужчин с ИзМТ существует корреляция между величиной рСКФ и концентрацией СРБ. Данный факт в полной мере согласуется с тем, что при ХБП и ИзМТ показатели воспалительного стресса повышены [7,14]. Накопленные аналитические данные показывают [28], что прирост показателя ИМТ на 10% сопровождается снижением массы функционирующей паренхимы почек и, как следствие, падением СКФ в 1,27 раза. Вовлечение почек в патологический процесс при ИзМТ многократно повышает сердечно-сосудистые риски. Однако у пациентов с ИзМТ дисфункция почек в большинстве случаев находится в тени метаболических нарушений и сопутствующих заболеваний [29]. Оценка функционального состояния почек, изучение факторов риска и маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с ИзМТ с учетом половых различий представляется важным для решения задач ранней диагностики ХБП и связанными с ней ССО.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что частота и степень выраженности снижения экскреторной функции почек при ИзМТ выше у лиц мужского пола. К маркерам сердечно-сосудистого риска у мужчин с ИзМТ отнесены тахикардия, повышенные уровни СРБ и цистатина С, гипертриглицеридемия, атеросклеротическое поражение сонных

артерий, а также снижение СКФ. В подгруппе женщин с ИзМТ к показателям, характеризующим сердечно-сосудистый риск, отнесены возраст, уровень гемоглобина, число эритроцитов, концентрация холестерина-ЛНП и фибриногена, индекс ДП, ГХС, ДЛП, величина метаболического индекса и индекса функциональных изменений, а также параметры гемодинамики. Складывается впечатление, что в рамках скрининговых мероприятий по ранней диагностике ХБП у пациентов с ИзМТ расчет СКФ целесообразно проводить с использованием методов, основанных на определении сывороточного уровня цистатина С.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2018;(6):123–130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
2. Kim OT, Drapkina OM. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2022;21(1):3109. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3109>
3. Prospective Studies Collaboration, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet* 2009;373:9669:1083–1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4)
4. Tang WH, Yu TH, Lee HL, Lee YJ. Interactive effects of intrinsic capacity and obesity on the KDIGO chronic kidney disease risk classification in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2023;15:1:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00975-x>
5. Brinkley TE, Hsu FC, Bowman BM, et al. Targeting Obesity to Optimize Weight Loss in Cardiac Rehabilitation: A PILOT STUDY. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2023;43:1:39–48. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000750>
6. Borrelli S, Garofalo C, Gabbai FB et al. Dipping status, ambulatory blood pressure control, cardiovascular disease, and kidney disease progression: a multicenter cohort study of CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2023;81:1:15–24. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.04.010>
7. Бобкова ИН, Гуссаова СС, Ставровская ЕВ, Струве АВ. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении. *Терапевтический архив* 2018;90:6:98–104. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890698-104>
8. Бобкова ИН, Гуссаова СС, Ставровская ЕВ, Струве АВ. Nephrological aspects of surgical weight correction in morbid obesity. *Terapevticheskii arkhiv* 2018;90:6:98–104. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890698-104>
9. Алферова ВИ, Мустафина СВ. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм* 2022;19(1):96–105. <https://doi.org/10.14341/omet12809>

Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism* 2022;19(1):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12809>

9. Попова ИР, Торчинский НВ, Драпкина ОМ, Ивашкин ВТ. Оценка функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Клиницист* 2012;2:36–40

Popova IR, Torchinskiy NV, Drapkina O, Ivashkin VT. Assessment of renal function in patients with overweight and obesity. *Clinician* 2012;2:36–40

10. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал* 2018;(12):131–142. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>

Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV et al. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology* 2018;(12):131–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>

11. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2011;365(3):213–221

12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3(1):1–163

13. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(10):2024–2031. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg349>

14. Румянцев АШ, Кучер АГ, Хасун МХ. Методы оценки функционального резерва почек. *Нефрология*. 2022;26(4):127–131. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-127-131>

Rumyantsev AS, Kucher AG, Khasun M.K. Methods for assessing the functional reserve of the kidneys. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):127–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-127-131>

15. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Румянцев АШ. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Нефрология* 2017;21(2):20–23. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23>

Smirnov AV, Kayukov IG, Rumyantsev AS. Problem of the assessment of glomerular filtration rate in obesity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):20–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23>

16. Bibi A, Rehman S, Junejo AM, et al. Evaluation of serum Cystatin C as an early diagnostic marker in non-dialysis CKD patients as compared to serum creatinine. *The Professional Medical Journal* 2022;29:08:1174–1180. <https://doi.org/10.29309/TPMJ/2022.29.08.7009>

17. Руденко ТЕ, Васильева МП, Кутырина ИМ, Соломакина НИ. Сывороточная концентрация цистатина С и мочевины у пациентов с хронической болезнью почек и гипертрофией левого желудочка сердца. *Нефрология*. 2015;19(2):68–75

Rudenko TE, Vasilyeva MP, Kutyrina IM, Solomakhina NI. Cystatin C and uric acid levels in detecting left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(2):68–75. (In Russ.)

18. Шафранская КС, Кашталеп ВВ, Кузьмина АА и др. Роль цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(3):45–50. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-3-45-50>

Shafranskaya KS, Kashtalap VV, Kuzmina AA et al. Cystatin C role in predicting the in-hospital adverse outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Russian Journal of Cardiology* 2013;(3):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-3-45-50>

19. Lizcano F, Guzmán G. Estrogen deficiency and the origin of obesity during menopause. *BioMed research international* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/757461>

20. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;355(8):763–778

21. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066–1076

22. Ройтберг ГЕ, Дорош ЖВ, Шархун ОО и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(3):264–274. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274>

Roytberg GE, Dorosh JV, Sharkhun OO et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(3):264–274. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-3-264-274>

23. Andersen KK, Olsen TS. The obesity paradox in stroke: Lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke* 2015;10(1):99–104. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12016>

24. Румянцев АШ, Рафрафи Х, Галкина ОВ. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2018;22(4):90–95. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>

Rumyantsev AS, Rafrafi H, Galkina OV. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(4):90–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95>

25. Ховаева ЯБ, Баталова АА, Головской БВ, Герасимова АВ. Состояние крупных сосудов при избыточной массе тела и ожирении по данным ультразвукового исследования. *Терапевтический архив* 2016;88(4):29–34

Khovaeva YaB, Batalova AA, Golovskoy BV, Gerasimova AV. The status of large vessels in overweight and obesity according to ultrasound findings. *Terapevticheskii Arkhiv* 2016;88(4):29–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201688429-34>

26. Andersen KK, Olsen TS. The obesity paradox in stroke: Lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke* 2015;10(1):99–104. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12016>

27. Акимова ЕВ, Пушкарев ГС, Гафаров ВВ, Кузнецов ВА. Риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от показателя индекса массы тела у мужчин и женщин города Тюмени. *Российский кардиологический журнал* 2013;(3):24–28. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-3-24-28>

Akimova EV, Pushkarev GS, Gafarov VV, Kuznetsov VA. Cardiovascular death risk and body mass index in male and female Tumen City residents. *Russian Journal of Cardiology* 2013;(3):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-3-24-28>

28. Гуссаова СС, Бобкова ИН, Яшков ЮИ и др. Влияние хирургической коррекции массы тела на альбуминурию и нефринурию у больных с морбидным ожирением. *Клин фармакол тер* 2022;31(1):62–68. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-1-62-68>

Gussaova SS, Bobkova IN, Yashkov Yul et al. The effect of surgical weight correction on albuminuria and nephrinuria in patients with morbid obesity. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clin Pharmacol Ther* 2022;31(1):62–68 (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-1-62-68>

29. Муркамилов ИТ, Сабиров ИС, Фомин ВВ и др. Структурные и воспалительные изменения в процессе прогрессирования хронической болезни почек при избыточной массе тела и ожирении. *The scientific heritage* 2020;54-2:38–48

Murkamilov IT, Sabirov IS, Fomin VV et al. Structural and inflammatory changes in the progression of chronic kidney disease in overweight and obesity. *The scientific heritage* 2020;54-2:38–48. (In Russ.)

#### Сведения об авторах:

Доц. Муркамилов Илхом Торобекович, д-р мед. наук 720000, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44. Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, кафедра терапии №2. Тел.: (+996) 557221983, E-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID:org/0000-0001-8513-9279

Проф. Айтбаев Кубаныч Авеннович, д-р мед. наук 720040, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, д. 3. Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, зав лабораторией патологической физиологии. Тел.: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:org/0000-0003-4973-039X

Проф. Фомин Виктор Викторович, д-р мед. наук, чл.-кор. РАН 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2. Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, зав. каф. факультетской терапии №1, проректор по инновационной и клинической деятельности. Тел.: (495) 609-14-00, доб. 2142, E-mail: fomin\_vic@mail.ru ORCID:org/0000-0003-4973-039X

Аспирант Муркамилова Жамила Абдилалимовна 720000, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Киевская, д. 44. Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, кафедра терапии №2. Тел.: (+996) 552435009, E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru ORCID:org/0000-0002-7653-0433;

Аспирант Астанин Павел Андреевич 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Институт цифровой трансформации медицины, кафедра медицинской кибернетики и информатики. 105275, Москва, Проспект Буденного, д. 31. Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова. Тел.: +7 983 1580814. ORCID:org/0000-0002-1854-8686

Студент Юсупова Турсуной Фуркатовна 714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет медицинский факультет. Тел.: (+996) 130938, E-mail: yusupova\_tursunoy\_f@mail.ru. ORCID:org/0000-0002-8502-2203

Студент Юсупова Зулхумор Фуркатовна 714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет медицинский факультет. Тел.: (+996) 130938, E-mail: zulkhumor.yusupova.f\_05@mail.ru. ORCID: org/0000-0001-7621-1128

Проф. Юсупов Фуркат Абдулахатович, д-р мед. наук 714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет медицинский факультет. Тел.: (+996) 130938, зав. каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета. Тел.: (+996) 557202071, E-mail: furcat\_y@mail.ru. ORCID:org/0000-0003-0632-6653

Маматов Ниязбек Нурланбекович, канд. мед. наук 720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, проректор по научной и лечебной работе. E-mail: drmamatov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4923-847X

Ыманкулов Данияр Султанбекович  
720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Насирдина Исанова, д. 118. Медицинский центр «Green Clinic», врач пластический хирург. E-mail: ymankulov9595@mail.ru. ORCID ID: 0009-0000-4975-1196

Проф. Кудайбергенова Индира Орозобаевна, д-р мед. наук  
720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, д. 92. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, ректор. E-mail: k\_i\_o2403@mail.ru. ORCID: org/0000-0003-3007-8127

#### About the authors:

Associate Professor Murkamilov Ilkhom Torobekovich, MD, PhD, DMedSci  
44 Kievskaya str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720000 Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Department of Therapy No.2, tel. (+996) 557221983, E-mail: murkamilov.i@mail.ru; ORCID:org/0000-0001-8513-9279

Prof. Aitbayev Kubanych Avenovich, MD, PhD, DMedSci  
3 Togoloka Moldo str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720040, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Head of the Laboratory of Pathological Physiology, tel.: (312) 66-25-13; E-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID:org/0000-0003-4973-039X

Prof. Fomin Viktor Viktorovich, MD, PhD, DMedSci, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences  
2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities, tel. (495) 609-14-00 ext. 2142, E-mail: fomin\_vic@mail.ru ORCID:org/0000-0003-4973-039X

Postgraduate student Murkamilova Zhamila Abdilalimovna, MD  
44 Kievskaya str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720000 Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Department of Therapy No. 2, tel. (+996) 552435009, E-mail: murkamilovazh.t@mail.ru ORCID:org/0000-0002-7653-0433

Postgraduate student Pavel Andreevich Astanin, MD  
1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Digital Transformation of Medicine, Department of Medical Cybernetics and Informatics, 31 Budennogo Avenue, 105275, Moscow, Scientific Research Institute of Occupational Medicine named after Academician N.F. Izmerov, tel. +7983 1580814. ORCID:org/0000-0002-1854-8686

Student Yusupova Tursunoy Furkatovna  
331 Lenin Street, Osh, Kyrgyzstan, 714000. Osh State University Faculty of Medicine, tel. (+996) 130938, E-mail: yusupova\_tursunoy\_f@mail.ru ORCID:org/0000-0002-8502-2203

Student Yusupova Zulkhumor Furkatovna  
331 Lenin Street, Osh, Kyrgyzstan, 714000. Osh State Univer-

sity Faculty of Medicine, tel. (+996) 130938, E-mail: zulkhumor.yusupova.f\_05@mail.ru ORCID:org/0000-0001-7621-1128

Prof. Yusupova Furkat Abdulakhatovich, Doctor of Medical Sciences  
331 Lenin Street, Osh, Kyrgyzstan, 714000. Osh State University Faculty of Medicine, tel. (+996) 130938, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry of the Faculty of Medicine, tel. (+996) 557202071, E-mail: furcat\_y@mail.ru ORCID:org/0000-0003-0632-6653

Mamatov Niyazbek Nurlanbekovich, MD, PhD  
92 Akhunbayeva str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720020, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev, Vice-rector for Scientific and Medical Work, e-mail: drmamatov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4923-847X

Ymankulov Daniyar Sultanbekovich,  
118 Nasirdin Isanov str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720020, Green Clinic Medical Center, plastic surgeon, e-mail: ymankulov9595@mail.ru ORCID ID: 0009-0000-4975-1196

Prof. Kudaibergenova Indira Oрозобаевна Doctor of Medical Sciences  
92 Akhunbayeva str., Bishkek, Kyrgyzstan, 720020, Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev, Rector, e-mail:k\_i\_o2403@mail.ru. ORCID:org/0000-0003-3007-8127

**Вклад авторов:** Муркамилов И.Т. – интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов; Айтбаев К.А. – редактирование; Фомин В.В. – разработка концепции и дизайна; Муркамилова Ж.А. – сбор лабораторных и клинических данных; Астанин П.А. – статистическая обработка первичных данных; Юсупова Т.Ф. – сбор лабораторных данных; Юсупов Ф.А. – сбор и анализ клинических данных; Маматов Н.Н. – разработка концепции и дизайна; Ыманкулов Д.С. – сбор клинических данных; Кудайбергенова И.О. – разработка концепции и дизайна.

**Contribution of Authors:** Murkamilov I.T. – interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions; Aitbayev K.A. – editing; Fomin V.V. – concept and design development; Murkamilova Zh.A. – collection of laboratory and clinical data; Astanin P.A. – statistical processing of primary data; Yusupova T.F. – collection of laboratory data; Yusupova Z.F. – collection of laboratory data; Yusupov F.A. – collection and analysis of clinical data; Mamatov N.N. – concept and design development; Ymankulov D.S. – collection of clinical data; Maanaev T.I. – collection of clinical data; Kudaibergenova I.O. – concept and design development

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

Статья поступила в редакцию 06.02.2023;  
одобрена после рецензирования 10.05.2023;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 06.02.2023;  
approved after reviewing 10.05.2023;  
accepted for publication 19.01.2024

© Л.А. Арутюнян, Л.В. Кремнева, Л.И. Гапон, С.В. Шалаев, 2024  
УДК 616.61-001 : 616.132.2-089.86-06

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-63-71  
EDN: SQQKCN

## ГОСПИТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Люсине Амазасовна Арутюнян<sup>1</sup>✉, Людмила Викторовна Кремнева<sup>2</sup>,  
Людмила Ивановна Гапон<sup>3</sup>, Сергей Васильевич Шалаев<sup>4</sup>

<sup>1,4</sup> Кафедра кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия;

<sup>2</sup> кафедра клинической лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия;

<sup>2,3</sup> научно-клиническое отделение, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия

<sup>1</sup> Lusnyak81@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5350-8426>

<sup>2</sup> KremnevaLV01@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6331-1218>

<sup>3</sup> Gapon@infarkta.net; <https://orcid.org/0000-0003-1795-9595>

<sup>4</sup> Shalaev@tokb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2724-4016>

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ** – оценка частоты госпитальных осложнений у больных с острым повреждением почек (ОПП) после операции коронарного шунтирования (КШ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 77 больных со стабильной стенокардией, перенесших КШ, в возрасте 65 (61–69) лет, мужчин – 77,9%. Артериальную гипертензию имели 96,1%, нарушения углеводного обмена – 45,5%, хроническую болезнь почек (ХБП) – 22,1%, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) – 57,1% пациентов. КШ на работающем сердце выполнено у 28,6%, в том числе бимаммарное КШ – у 49,4% лиц. Длительность искусственного кровообращения составила 64 (55–82) мин, количество имплантированных шунтов – 2,7±0,7 ед. ХБП диагностировали при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. Развитие ОПП оценивали в соответствии с критериями KDIGO (2012). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ОПП, связанное с КШ, выявлено у 10 (13%) больных, из них 1 ст. – у 9 (11,7%), 2 ст. – у 1 (1,3%). Показателями, ассоциированными с ОПП после КШ, явились: более тяжелая ХБП (3б и 4 ст. – 20% против 1,5%,  $p=0,043$ ), большая частота случаев острой сердечной недостаточности (по потребности в применении адреналина – 30% против 5,9%,  $p=0,043$ ), большее число окклюзированных коронарных артерий (в группах с ОПП и без ОПП: одна окклюзия – 70 и 52,2%, две – 0 и 13,4%, три – 10 и 0% соответственно,  $p=0,028$ ). Более тяжелые стадии ХБП (3б и 4 ст.) статистически значимо повышали вероятность развития ОПП после КШ в среднем в 2,9 раза. Среди больных с ОПП по отношению к пациентам без ОПП после КШ была выше частота случаев сердечной смерти (20% против 0%,  $p=0,015$ ), интраоперационного ИМ (60% против 8,9%,  $p=0,001$ ), острой сердечной недостаточности (30% против 5,9%,  $p=0,043$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Частота ОПП после операции КШ составила 13%. Развитие ОПП ассоциировано с более тяжелыми стадиями ХБП. Больные с послеоперационным ОПП имеют неблагоприятный госпитальный прогноз.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, острое повреждение почек, госпитальные осложнения

**Для цитирования:** Арутюнян Л.А., Кремнева Л.В., Гапон Л.И., Шалаев С.В. Госпитальные осложнения у больных с острым повреждением почек после операции коронарного шунтирования. *Нефрология* 2024;28(1):63-71. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-63-71. EDN: SQQKCN

## HOSPITAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Lusine A. Arutyunyan<sup>1</sup>✉, Lyudmila V. Kremneva, Lyudmila I. Gapon<sup>3</sup>,  
Sergey V. Shalaev<sup>4</sup>

<sup>1,4</sup> Department of Cardiology and Cardiac Surgery with an Emergency Medical Course, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup> Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>2,3</sup> Scientific and Clinical Division, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>1</sup> Lusnyak81@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-5350-8426>

<sup>2</sup> KremnevaLV01@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6331-1218>

<sup>3</sup> Gapon@infarkta.net; <https://orcid.org/0000-0003-1795-9595>

<sup>4</sup> Shalaev@tokb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2724-4016>

## ABSTRACT

**THE AIM** was to assess the incidence of hospital complications in patients with acute kidney injury (AKI) after coronary artery bypass grafting (CABG). **PATIENTS AND METHODS.** The study included 77 patients with stable angina who underwent CABG, aged 65 (61-69) years, 77,9% men. The number of patients with arterial hypertension was 96,1%, with carbohydrate metabolism disorders 45,5%, with chronic kidney disease (CKD) 22,1%, and with myocardial infarction (MI) 57,1%. CABG on the working heart was performed in 28,6%, bimammary CABG in 49,4%. The duration of artificial circulation was 64 (55-82) minutes; the number of shunts implanted was 2,7+0,7 units. CKD was diagnosed when the glomerular filtration rate was less than 60 ml/min. The development of AKI was assessed according to the KDIGO criteria (2012). **RESULTS.** CABG related AKI was detected in 10 (13%) patients, of which grade 1 in 9 (11,7%), grade 2 in 1 (1,3%). The indicators associated with AKI after CABG were more severe initial CKD (stages 3b and 4 CKD – 20% vs 1,5%, p=0,043), a higher incidence of acute heart failure (in terms of adrenaline requirement – 30% vs 5,9%, p=0,043), more occluded coronary arteries (in the groups with and without CABG: one occlusion 70% and 52,2%, two occlusions 0% and 13,4%, three occlusions 10% and 0%, respectively, p=0,028). More severe CKD (stages 3b and 4) statistically significantly increased the relative risk of AKI after CABG by an average of 2,9 times. Among patients with AKI compared to patients without AKI after CABG, there was a higher incidence of cardiac death (20% vs 0%, p=0,015), intraoperative MI (60% vs 8,9%, p=0,001), acute heart failure (30% vs 5,9%, p=0,043). **CONCLUSION.** The incidence of AKI following CABG was 13%. The development of AKI was associated with more severe initial CKD. Patients with postoperative AKI had a poor hospital prognosis.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, acute kidney injury, hospital complications

**For citation:** Arutyunyan L.A., Kremneva L.V., Gapon L.I., Shalaev S.V. Hospital complications in patients with acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):63-71 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-63-71. EDN: SQQKCN

## ВВЕДЕНИЕ

Ввиду очевидных преимуществ хирургической реваскуляризации миокарда над медикаментозной терапией у больных со стабильной стенокардией с многососудистым поражением коронарного русла, данное вмешательство широко используют в лечении этой категории пациентов. Одним из частых осложнений хирургической реваскуляризации миокарда является острое повреждение почек (ОПП). Его частота, по данным разных авторов, составляет от 5 до 30% [1–3]. К факторам, предрасполагающим в развитии ОПП, связанного с кардиохирургическими вмешательствами (КХ), относят пожилой возраст, исходную хроническую болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2 типа, хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III – IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, хроническую обструктивную болезнь легких, длительный период операции и искусственного кровообращения (ИК), кровопотерю, переливание крови и некоторые другие [4–6].

Проблема послеоперационного ОПП, связанного с КХ-вмешательствами, изучается достаточно длительный период времени, тем не менее, частота данного осложнения оставалась высокой, методы лечения и профилактики – малоразработанными, а последующий прогноз – неблагоприятным [4, 6, 7]. Однако в последние десятилетия широко внедряются в клиническую практику операции «на работающем сердце» без применения ИК, операции бимаммарного коронарного шунтирования (КШ), улучшается система предоперационной подготовки пациентов, совершенствуются

стратегии интраоперационного ведения и анестезиологического пособия, что обуславливает необходимость повторной оценки частоты случаев ОПП, связанного с КХ-вмешательствами, а также частоты послеоперационных осложнений среди пациентов с ОПП.

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты госпитальных осложнений у больных с острым повреждением почек после операции коронарного шунтирования.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включали больных со стабильной стенокардией, госпитализированных для выполнения хирургической реваскуляризации миокарда. Показания к операции определяли в соответствии с актуальными рекомендациями [8]. Критериями исключения являлись инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт давностью менее двух месяцев, острые или период обострения хронических воспалительных заболеваний, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастрит, СД с уровнями глюкозы в гликемическом профиле более 12–14 ммоль/л, тяжелые заболевания легких и печени, ХБП 5 ст., терминальная стадия ХСН, необходимость в выполнении, кроме КШ-протезирования, восходящего отдела аорты или коррекции клапанных пороков сердца.

Перед КШ больным проводили обследование, которое включало общий анализ крови и мочи, биохимические показатели крови, электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки, ЭХО-кардиографию (ЭХОКГ) на

аппарате «Vivid E 90» («GE», США), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, артерий и вен нижних конечностей, почечных артерий, спирографию, фибродуоденоскопию, коронарографию по методу М.Р. Jukins (1967) [9] на аппарате «Philips Polidiagnos C» (Нидерланды).

Операцию выполняли через срединную стернотомию с использованием ИК или «на работающем сердце» и искусственной вентиляцией легких с фармакоологической кардиopleгией.

До операции, в первые семь суток после КШ и перед выпиской из стационара определяли уровень креатинина (метод Яффе) на аппарате «Synchron CX Systems» («Beckman Coulter», США). Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) с использованием формулы СКД-ЕРІ [10]. О наличии ХБП судили по снижению рСКФ менее 60 мл/мин [11]. Диагностику ОПП и определение степени его тяжести проводили с учетом критериев KDIGO (2012) [12]. Исходно, многократно в первые сутки, при необходимости в более поздние сроки после КШ определяли гликемию электрохимическим методом с использованием чип-сенсоров на аппарате «BIOSENC – line Clinic» (Германия), проводили расчет среднего уровня гликемии, имевшегося в первые сутки после КШ. У всех больных через 12 и 24 ч после операции, при необходимости и в более поздние сроки определяли уровень сердечного тропонина I высокочувствительным (hs-cTn I) хемилюминесцентным методом на аппарате «PATHFAST» («LSI Medience Corporation», Япония). Для женщин уровень 99-го перцентиля hs-cTn I составлял 0,012 нг/л, для мужчин – 0,017 нг/л. Проводили непрерывное мониторирование ЭКГ во время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии, в отделении ЭКГ записывали ежедневно. ЭХОКГ выполняли исходно и на 4–6-е сутки после КШ.

Оценивали следующие госпитальные осложнения: случаи ОПП, интраоперационного ИМ, инсульта, пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), острой сердечной недостаточности (ОСН) (по потребности во введении инотропных препаратов для поддержания гемодинамики), смерти от кардиальных причин. Интраоперационный ИМ диагностировали в соответствии с актуальными рекомендациями [13]. Частоту госпитальных осложнений оценивали по кумулятивному показателю, включавшему случаи сердечной смерти, ОПП, интраоперационного ИМ, инсульта, долю больных с пароксизмами ФП после КШ. При этом учитывали первое из наступивших событий.

Протокол исследования одобрен этическими комитетами ФГБОУ ВО «ТюмГМУ» Минздрава России и Тюменского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Было получено информированное согласие на участие в исследовании у всех больных. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета программ SPSS Statistics 23 (IBM, США). Проводили оценку распределения переменных с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Распределение считали нормальным, если критерий Колмогорова–Смирнова был более 0,05 и ненормальным при уровне критерия менее 0,05. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) или медианы ( $Me$ ) и межквартильного интервала (25%, 75%) в зависимости от вида распределения данных. При внесении результатов исследования в базу данных СКФ > 90 мл/мин кодировали 0, СКФ 60–89 мл/мин – 1, СКФ 45–59 мл/мин – 2, СКФ 30–44 мл/мин – 3, СКФ 15–29 мл/мин – 4. Оценку достоверности различий между группами проводили с использованием двустороннего критерия Стьюдента для количественных показателей, для качественных показателей использован критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных данных использовали таблицы сопряженности, применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. При выявлении предикторов развития ОПП использован пошаговый логистический регрессионный анализ, оценивали отношение шансов (ОШ) и границ 95% доверительного интервала (ДИ). Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Размер выборки предварительно не рассчитывали.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 77 больных, перенесших операцию КШ. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что преобладающее число среди больных составляли мужчины в возрасте – 65 лет с трехсосудистым поражением коронарного русла, стеноз ствола левой коронарной артерии  $\geq 50\%$  имели около трети пациентов. Артериальная гипертония выявлена у 96,1%, нарушения углеводного обмена – у 45,5% (уровень гликированного гемоглобина у больных с СД –  $7,2 \pm 1,3\%$ ), ожирение 1–3-й степени – у 37,7% больных. Более половины пациентов ранее перенесли ИМ. Парок-

Таблица 1 / Table 1

**Клинические характеристики больных со стабильной стенокардией**  
**Clinical characteristics of patients with stable angina pectoris**

| Показатель                                                                 | Значение (% или Me, 25%, 75%) |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Возраст, лет                                                               | 65 (61–69)                    |
| Мужчин, n (%)                                                              | 60 (77,9%)                    |
| Артериальная гипертония, n (%)                                             | 74 (96,1%)                    |
| Ожирение 1–3 степени, n (%)                                                | 29 (37,7%)                    |
| Нарушенная толерантность к углеводам, n (%)                                | 8 (10,4%)                     |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)                                              | 27 (35,1%)                    |
| Хроническая болезнь почек, n (%)                                           | 17 (22,1%)                    |
| Функциональный класс стенокардии, n (%):<br>безболевая форма               | 14 (18,2%)                    |
| II                                                                         | 37 (48,1%)                    |
| III                                                                        | 26 (33,8%)                    |
| Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA, n (%): |                               |
| I                                                                          | 3 (3,9%)                      |
| II                                                                         | 62 (80,5%)                    |
| III                                                                        | 12 (15,6%)                    |
| Поражение коронарных артерий (стеноз $\geq 70\%$ ): n (%)                  |                               |
| Однососудистое                                                             | 4 (5,2%)                      |
| Двухсосудистое                                                             | 10 (13,0%)                    |
| Трёхсосудистое                                                             | 63 (81,8%)                    |
| Стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$                         | 28 (36,4%)                    |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)                                         | 44 (57,1%)                    |
| Стентирование коронарных артерий, n (%)                                    | 24 (31,2%)                    |
| Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n (%)                        | 10 (13,0%)                    |
| Постоянная форма фибрилляции предсердий, n (%)                             | 2 (2,6%)                      |
| Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)                            | 13 (16,9%)                    |
| Инсульт в анамнезе                                                         | 5 (6,5%)                      |
| Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стенозы $> 50\%$ ), n (%)            | 9 (11,7%)                     |
| Каротидная эндартерэктомия в анамнезе, n (%)                               | 4 (5,2%)                      |
| Атеросклероз нижних конечностей (стенозы $> 70\%$ ), n (%)                 | 11 (14,3%)                    |
| Общий холестерин, ммоль/л                                                  | 3,7(3,2–5,0)                  |
| Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л                         | 2,2(1,6–3,1)                  |
| Триглицериды, ммоль/л                                                      | 1,2(0,9–1,7)                  |

сизмальная форма ФП была у 13%, постоянная – у 2,6% лиц. Ранее перенесли инсульт 5 (6,5%) больных. СКФ  $> 90$  мл/мин имели 9 (11,7%), 60 – 89 мл/мин – 51 (65,2%) пациент. ХБП диагностирована у 22,1% пациентов, из них у преобладающего числа была ХБП 3а ст. – 14 (18,2%), а 3б ст. – у 2 (2,6%), 4 ст. – у 1 (1,3%) человека. Среди больных с ХБП трое (17,6%) имели сморщенную почку, хронический пиелонефрит – 2 (11,8%), поликистоз почек – 1 (5,9%), мочекаменную болезнь – 6 (35,3%), аденому предстательной железы – 3 (17,6%), СД 2 типа – 6 (35,3%), артериальную гипертонию – 16 (94,1%) лиц. Атеросклероз брахиоцефальных артерий со стенозами  $\geq 50\%$

Таблица 2 / Table 2

**Исходная фармакотерапия больных со стабильной стенокардией**  
**Initial pharmacotherapy of patients with stable angina**

| Препараты                                                | Количество больных, принимавших препараты, n (%) |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Бета-блокаторы                                           | 73 (94,8%)                                       |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны | 73 (94,8%)                                       |
| Антагонисты кальция                                      | 29 (37,7%)                                       |
| Статины                                                  | 76 (98,7%)                                       |
| Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера -2           | 16 (20,8%)                                       |

Таблица 3 / Table 3

**Показатели КШ у больных со стабильной стенокардией**  
**CABG indicators in patients with stable angina**

| Показатели                                                           | Величина показателя (% или M $\pm$ SD, или Me, 25%, 75%) |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| КШ в условиях ИК / на работающем сердце, n (%)                       | 55 (71,4%) / 22 (28,6%)                                  |
| Бимаммарное КШ, n (%)                                                | 38 (49,4%)                                               |
| Длительность операции, мин                                           | 195 (175–225)                                            |
| Длительность ИК, мин                                                 | 64 (55–82)                                               |
| Количество имплантированных шунтов в расчете на одного пациента, ед. | 2,7 $\pm$ 0,7                                            |
| Кровопотеря, мл                                                      | 200 (200–325)                                            |

Примечание. ИК – искусственное кровообращение, КШ – коронарное шунтирование.

просвета артерии выявлен у 9 (11,7%), атеросклероз нижних конечностей со стенозами  $\geq 70\%$  просвета артерии у – 9 (11,7%) больных. Каротидная эндартерэктомия ранее проведена 5 (6,5%) пациентам. На фоне терапии статинами Me уровня ХС ЛПНП составила 2,2 (1,6–3,1) ммоль/л.

По данным ЭХОКГ, размер левого предсердия составил 3,9 $\pm$ 0,5 см, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка – 3,5 $\pm$ 0,6 и 5,2 $\pm$ 0,6 см соответственно, фракция выброса левого желудочка – 59 $\pm$ 7,9%. Больных с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 40\%$  было 3 (3,9%), от 41 до 49% – 8 (10,4%),  $\geq 50\%$  – 66 (85,7%).

Исходная фармакотерапия больных представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, преобладающее число больных перед КШ принимали бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, а также статины. 20,8% пациентов получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера -2 (SGLT- 2) – дапаглифлозин или эмпаглифлозин.

Показатели оперативного вмешательства больных стабильной стенокардией представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, у половины пациентов выполнено бимаммарное КШ с использованием двух внутренних грудных артерий, операции в условиях ИК проведены 71,4% больных. Длительность ИК в группах больных с бимаммарным КШ и при использовании одной внутригрудной артерии существенно не различалась – 70 (60–92) и 60 (53–74) мин соответственно,  $p=0,186$ . Количество имплантированных шунтов в расчете на одного пациента составило  $2,7 \pm 0,7$  ед. при исходном числе коронарных артерий, имеющих значимые стенозы –  $2,7 \pm 0,5$  ед., что позволяет говорить о том, что пациентам выполнена полная реваскуляризация миокарда. Кровопотеря во время операции была небольшой (Me 200 мл).

В соответствии с критериями KDIGO (2012) [12], ОПП после КШ развилось у 13% (10 из 77) больных. ОПП 1 ст. диагностировано у 9 (11,7%), 2 ст. – у 1 (1,3%) пациента. Случаев тяжелого ОПП, требующего терапии, замещающей функцию почек, не было. Среди 17 больных, имевших ХБП, ОПП развилось у 4 (23,5%), а среди 60 пациентов без ХБП – у 6 (10%),  $p=0,214$ . Во всей выборке больных нарастания уровня креатинина после КШ в сравнении с исходным не зарегистрировано – 84 (69–105) и 89 (76–98) мкмоль/л соответственно,  $p=0,132$ . В группе пациентов с ОПП

уровень креатинина статистически значимо повысился с 90 (88,4–143) до 151 (66–236) мкмоль/л,  $p=0,008$ .

Уровень hs-cTn I через 1 сут после КШ составил 940 (563–1945) нг/л, гликемии – в первые сутки операции – 10,5 (9,2–11,6) ммоль/л. Для стабилизации гемодинамики в первые сутки КШ инотропные и вазопрессорные препараты применяли у 36 (46,7%) больных, в том числе адреналин – у 7 (9,1%), норадреналин – у 30 (38,9%), допамин – у 11 (14,3%) лиц, контрпульсатор использован у 1 (1,3%) пациента.

Для выявления предикторов развития ОПП, связанного с КШ, вся выборка пациентов поделена на две группы: группу больных с ОПП ( $n=10$ ) и группу больных без ОПП ( $n=67$ ). Между указанными группами пациентов рассчитана статистическая значимость различий по клиническим, ангиографическим, ЭХО-кардиографическим параметрам, показателям оперативного вмешательства, фармакотерапии, в том числе по применению инотропных и вазопрессорных средств для стабилизации гемодинамики. Показатели, ассоциированные с ОПП, развившимся после КШ, представлены в табл. 4.

Из табл. 4 следует, что ОПП, развившееся после КШ, было ассоциировано с более тяжелым поражением коронарного русла (большим числом окклюзированных артерий), более тяжелыми стадиями ХБП (3б и 4 ст.), большей частотой ОСН (по потребности в применении адреналина в первые сутки после операции). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных с ОПП доля больных с 3б и 4 ст. ХБП составляла 20%, а в группе пациентов без ОПП – только 1,5%,  $p=0,043$ .

Показатели, по которым при однофакторном анализе получены статистически значимые различия между анализируемыми группами больных, включены в пошаговый логистический регрессионный анализ. Результаты анализа представлены в табл. 5.

Из табл. 5 следует, что в качестве предикторов развития ОПП после КШ у больных со стабильной стенокардией можно рассматривать ХБП С3б–4 стадий.

В период госпитального лечения пациентов нами регистрировались осложнения КШ. Зарегистрировано случаев интраоперационного ИМ 12 (15,6%), случаев ОСН (по потребности в применении адреналина для стабилизации гемодинамики в первые сутки КШ) – 7 (9,1%), доля больных, имевших пароксизмы ФП после вмешательства, составила 24,7% ( $n=19$ ). Зафиксировано 2 (2,6%) случая сердечной смерти.

Таблица 4 / Table 4

**Показатели, ассоциированные с ОПП, развившимся после КШ, у больных со стабильной стенокардией**  
**Indicators associated with AKI after CABG in patients with stable angina**

| Показатели                                                                    | Группы больных |                 | p     |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-------|
|                                                                               | с ОПП<br>n=10  | без ОПП<br>n=67 |       |
| Количество окклюзированных коронарных артерий по данным коронарографии, n (%) |                |                 |       |
| Одна                                                                          | 7 (70%)        | 35 (52,2%)      | 0,028 |
| Две                                                                           | 0 (0%)         | 9 (13,4%)       |       |
| Три                                                                           | 1 (10%)        | 0 (0%)          |       |
| Применение адреналина в первые сутки КШ, %                                    | 3 (30%)        | 4 (5,9%)        | 0,043 |
| Стадии хронической болезни почек, n (%):                                      |                |                 |       |
| 1 ст. (СКФ > 90 мл/мин)                                                       | 0              | 9 (13,4%)       | 0,022 |
| 2 ст. (СКФ 60–89 мл/мин)                                                      | 6 (60%)        | 45 (67,2%)      |       |
| 3а ст. (СКФ 45–59 мл/мин)                                                     | 2 (20%)        | 12 (17,9%)      |       |
| 3б ст. (СКФ 30–44 мл/мин)                                                     | 1 (10%)        | 1 (1,5%)        |       |
| 4 ст. (СКФ 15–29 мл/мин)                                                      | 1 (10%)        | 0               |       |

Примечание. КШ – коронарное шунтирование, ОПП – острое повреждение почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5 / Table 5

**Предикторы развития ОПП, связанного с проведением КШ, у больных со стабильной стенокардией**

**Predictors for the development of AKI associated with CABG in patients with stable angina**

| Предиктор  | $\beta$ | Wald  | p     | ОШ  | 95 % ДИ       |
|------------|---------|-------|-------|-----|---------------|
| Стадии ХБП | 1,065   | 5,337 | 0,021 | 2,9 | 1,175 – 7,165 |

Примечание. ДИ – доверительный интервал для изменения отношения шансов, ОПП – острое повреждение почек, ОШ – отношение шансов, КШ – коронарное шунтирование, ХБП – хроническая болезнь почек,  $\beta$  – показатель, отражающий силу и направление связи, Wald – критерий, характеризующий вклад предиктора в предсказательную способность модели, p – показатель достоверности различий.

Таблица 6 / Table 6

**Частота госпитальных осложнений КШ в группах больных с послеоперационным ОПП и без ОПП**

**Frequency of hospital complications after CABG in groups of patients with and without postoperative AKI**

| Осложнения                                             | Группы больных |                | p      |
|--------------------------------------------------------|----------------|----------------|--------|
|                                                        | с ОПП (n=10)   | без ОПП (n=67) |        |
| Сердечная смерть, n (%)                                | 2 (20%)        | 0%             | 0,015  |
| Пароксизмы фибрилляции предсердий после КШ, n (%)      | 5 (50%)        | 14 (20,9%)     | 0,108  |
| Интраоперационный инфаркт миокарда, n (%)              | 6 (60%)        | 6 (8,9%)       | 0,001  |
| Применение адреналина в первые сутки КШ, n (%)         | 3 (30%)        | 4 (5,9%)       | 0,043  |
| Кумулятивный показатель госпитальных осложнений, n (%) | 9 (90%)        | 18 (26,8%)     | <0,001 |

Примечание. КШ – коронарное шунтирование, ОПП – острое повреждение почек, p – показатель достоверности различий между группами больных.

Один случай сердечной смерти (у пациента с ранее перенесенным инсультом и поликистозом почек, ХБП 4 ст., исходной рСКФ 25 мл/мин) наступил на 5-е сутки после КШ от полиорганной недостаточности, развившейся на фоне интраоперационного ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ и рецидивирующих пароксизмов фибрилляции предсердий. Второй случай смерти зарегистрирован у пациента в первые сутки после КШ вследствие развившегося тромбоза шунта к передней нисходящей артерии (подтвержденно-го шунтографией) и ИМ, который осложнился рецидивирующими пароксизмами фибрилляции желудочков, кардиогенным шоком, полиорганной недостаточностью. Несмотря на повторно выполненную операцию наложения шунта к передней нисходящей артерии и подключение экстракорпорального мембранного оксигенатора, зарегистрирован летальный исход.

Нами проведен анализ частоты госпитальных осложнений в группах больных с ОПП и без ОПП

после КШ. Частота госпитальных осложнений в группах пациентов с ОПП и без ОПП, развившегося после КШ, представлена в табл. 6.

Из табл. 6 следует, что у больных с послеоперационным ОПП в сравнении с пациентами без ОПП после КШ было зарегистрировано статистически значимо больше случаев интраоперационного ИМ (p=0,004), ОШ (по потребности в применении адреналина в первые сутки после операции) (p=0,043), сердечной смерти (p=0,015); доля больных, имевших после вмешательства пароксизмы ФП, значимо не различалась (p=0,108). Случаев инсульта и смерти вследствие других причин после КШ не было. Кумулятивный показатель госпитальных осложнений, включавший случаи сердечной смерти, интраоперационного ИМ, ОШ (по потребности в применении адреналина), долю больных с пароксизмами ФП после вмешательства, был статистически значимо больше в группе больных с послеоперационным ОПП (p<0,001).

Нами проанализирована также динамика сыровоточного креатинина (исходный уровень и при выписке из стационара) у больных из группы с ОПП, связанным с КШ. У двоих пациентов из группы с ОПП зарегистрирован летальный исход в ранние сроки после операции. Среди остальных 8 больных с послеоперационным ОПП уровень креатинина при выписке, превышавший, как минимум, на 10% исходный, зарегистрирован у 2 (25%) человек. У остальных (75%, n=6) содержание сыровоточного креатинина ко времени выписки из стационара возвратилось к исходным значениям.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании частота ОПП, связанного с проведением КШ, составила 13%. Полученные нами данные сопоставимы с результатами других авторов. Так, по данным крупного исследования К. Karkouti et al., включавшего 3500 больных, перенесших КХ-вмешательства, частота послеоперационного ОПП составила 10% [1]. В аналогичных исследованиях М. Che et al. и А.М. Robert et al. (включено 25 086 и 1056 пациентов) частота ОПП после вмешательств достигала 31,1 и 31% соответственно [2, 14]. В то же время в работах В.В.Базылева и соавт. и Е. Elmistekawy et al. зарегистрирована значительно более низкая частота ОПП после КШ – 2,5 и 12% соответственно [5,15]. Практически во всех проведенных исследованиях преобладающее число больных с послеоперационным ОПП имели 1 ст. повреждения почек, 2 и 3 ст. ОПП диагностирована существен-

но реже. ОПП, требующее терапии, замещающей функцию почек, наблюдали в 1–4% случаев [3, 4, 16]. В нашей работе также преобладающее число больных имели 1 ст. послеоперационного ОПП, больных со 2 ст. ОПП было 1,3%. случаев развития ОПП, требующего замещающей функцию почек терапии, мы не наблюдали.

При анализе факторов риска развития послеоперационного ОПП нами получены данные об ассоциации случаев повреждения почек, связанных с КШ, тяжестью ХБП, выраженностью поражения коронарного русла (количеству окклюзированных коронарных артерий), случаями ОСН (по применению адреналина в первые сутки после операции).

В ранее проведенных работах неоднократно показано, что одним из ведущих факторов риска развития ОПП после КХ-вмешательств является исходная ХБП [7, 16, 17]. Нами также обнаружена взаимосвязь послеоперационного ОПП с тяжестью исходной ХБП. Так, в группе больных с послеоперационным ОПП было 20% больных с ХБП 3б–4 ст., в а группе без ОПП – только 1,5% ( $p=0,043$ ). Доля больных с 2 и 3а ст. ХБП между группами пациентов с послеоперационным ОПП и без ОПП практически не различалась. Не исключается, что более тяжелое поражение коронарного русла в виде большего числа окклюзированных артерий в группе больных с послеоперационным ОПП также связано с тем, что среди этих пациентов было больше лиц с 3б и 4 ст. ХБП. Хорошо известно, что среди больных с ХБП ИБС развивается чаще, прогрессирует быстрее, эти пациенты имеют неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз [7].

В нашем исследовании одним из факторов, ассоциированных с ОПП, связанным с КШ, было развитие ОСН (по потребности в применении инотропного препарата адреналина с целью стабилизации гемодинамики). В ранее проведенных работах также была выявлена взаимосвязь между ОСН и ОПП и показано, что в случае развития ОСН после КХ-вмешательств стратегия ведения пациентов, направленная на увеличение сердечного выброса с помощью инфузионной терапии и инотропных препаратов, оказывает ренопротективное действие, приводит к снижению частоты послеоперационного ОПП [18]. Поэтому указанная стратегия представлена в европейских рекомендациях в качестве класса I уровня A [19].

Нами не получено данных об ассоциации послеоперационного ОПП с такими факторами риска повреждения почек, как пожилой возраст, продолжительный период операции и ИК, хотя в

ряде исследований такая связь была установлена [1, 2, 5]. Нами не обнаружено также ассоциации послеоперационного ОПП с бимаммарным КШ, хотя такую связь можно было бы ожидать в связи с тем, что этап «выделения» двух внутренних грудных артерий занимает гораздо больше времени, чем одной. Возможно, это связано с тем, что общая продолжительность ИК при одно и бимаммарном КШ в проведенной нами работе существенно не различалась ( $p=0,186$ ).

В нашем исследовании частота отдельных госпитальных сердечно-сосудистых событий после КШ – случаев интраоперационного ИМ, ОСН (по потребности в применении адреналина), сердечной смерти была статистически значимо выше в группе больных с послеоперационным ОПП. Доля лиц, имевших пароксизмы ФП после КШ, существенно не различалась между группами больных с послеоперационным ОПП и без ОПП. Кумулятивный показатель частоты госпитальных осложнений, включавший случаи интраоперационного ИМ, ОСН (по применению адреналина в первые сутки операции), сердечной смерти и долю больных с пароксизмами ФП, был статистически значимо выше среди пациентов с послеоперационным ОПП по отношению к группе лиц без ОПП. Полученные нами результаты вполне совпадают с данными других исследований, в которых ОПП, возникшее в связи с КХ-вмешательствами, ассоциировалось с неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом [4, 6].

В нашем небольшом исследовании получены данные о том, что среди больных, перенесших ОПП, связанное с КШ, у 25% ( $n=2$ ) ко времени выписки из стационара сохранялся повышенный уровень креатинина, превышавший исходный более чем на 10%. Необходимо тщательное наблюдение за подобными пациентами в связи с возможностью формирования у них в будущем ХБП. Согласно данным K.L. Horne et al., через 3 года после перенесенного ОПП примерно у 25% лиц формируется ХБП [20].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В ранее проведенных работах показано, что ОПП является частым осложнением КХ-вмешательств и ассоциируется с неблагоприятным ближайшим и отдаленным прогнозом [1, 4, 6]. В связи с широким внедрением в клиническую практику операций КШ на «работающем сердце», бимаммарного КШ, совершенствованием интраоперационного ведения больных представляла интерес повторная оценка частоты, факторов риска и госпитальных исходов послеоперационного

ОПП. Согласно результатам нашего исследования, частота ОПП, возникшего после КШ, составила 13%. У 11,7% больных имелась 1 ст., у 1,3% – 2 ст. ОПП. Послеоперационное ОПП ассоциировано с более тяжелой исходной ХБП, более выраженным поражением коронарного русла, большей частотой случаев ОСН. Более тяжелая ХБП (3б и 4 ст.) статистически значимо повышала вероятность развития ОПП, связанного с КШ, в среднем в 2,9 раза. ОПП после КШ ассоциировано с неблагоприятным госпитальным прогнозом: повышенным риском развития сердечной смерти, интраоперационного ИМ, ОСН. Представленные результаты свидетельствуют о сохраняющейся актуальности проблемы ОПП, связанного с КХ-вмешательствами, необходимости улучшения методов раннего выявления послеоперационного ОПП, дальнейшего совершенствования комплекса мер по профилактике развития данного осложнения.

**Ограничения исследования.** Ограничением данного исследования явился небольшой объем выборки пациентов.

#### Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИМ – инфаркт миокарда

КХ – кардиохирургия

КШ – коронарное шунтирование

ОПП – острое повреждение почек

ОСН – острая сердечная недостаточность

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – ЭХО-кардиография

Нс-сТn I – тропонин I, определенный высокочувствительным методом

SGLT-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

#### REFERENCES

1. Karkouti K, Wijesundera DH, Yau TM et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009;3:119(4):495–502. doi: 10.1161/CIRCULATION.108.786913
2. Che M, Li Y, Liang X et al. Prevalence of Acute Kidney Injury following Cardiac Surgery and Related Risk Factors in Chinese Patients. *Nephrol Clin Pract* 2011;117:305–311. doi: 10.1159/00032117
3. Vives M, Hernandez A, Parramon F et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *IJNRD* 2019;12:153–166. doi: 10.2147/IJNRD.S167477
4. Leballo G, Moutlana HG, Muteba MR, Chakane PM. Factors associated with acute kidney injury and mortality during cardiac surgery. *Cardiovasc J Afr* 2021;32(6):308–313. doi: 10.5830/CVJA-2020-063
5. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:52. doi: 10.1038/s41572-021-00284-z

6. Базылев ВВ, Горностаев АА, Щегольков АА, Булыгин АВ. Распространенность, факторы риска и исходы острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде у пациентов с хронической болезнью почек после коронарного шунтирования. *Нефрология* 2018;22:4:96–101. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-96-101

Bazylev VV, Gornostaev AA, Schegol'kov AA, Bulygin AV. Frequency risk factors and outcomes acute kidney injury in the early period in patients with chronic kidney disease after GABS SURGERY. *Nephrology* 2018;22(4):96–101. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-96-101

7. Li X, Zhang S, Xiao F. Influence of chronic kidney disease on early clinical outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Surg* 2020;15:199. doi: 10.1186/s13019-020-01245-5

8. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165. doi: 10.1093/eurheart/ehy394

9. Judkins MP. Selective coronary arteriography, a percutaneous transfemoral technic. *Radiology* 1967;89(5):815–822. doi:10.1148/89.5.815

10. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;5:150:604–612. PubMed ID:19414839

11. Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013;84(3):622–623. doi:10.1038/ki.2013.243

12. Fliser D, Laville M, Covic A et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;27(12):4263–4272. doi: 10.1093/ndt/gfs375

13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction 2018. *Eur Heart J* 2018;138(20):e618–651. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462

14. Robert MA, Kramer RS, Dacey LJ et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. *Ann Thorac Surg* 2010;90(6):1939–1043. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.08.018

15. Elmistekawy E, McDonald B, Hudson C et al. Clinical impact of mild acute kidney injury after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2014;98:815–822. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.008

16. Базылев ВВ, Горностаев АА, Фомина ИС и др. Факторы риска острого почечного повреждения, требующие проведения заместительной почечной терапии после кардиохирургических операций. *Анестезиология и реаниматология* 2017;62(5):337–341. doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-337-341

Bazylev VV, Gornostaev AA, Fomina IS et al. Risk factors for acute kidney injury requiring renal replacement therapy after cardiac surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology* 2017;62(5):337–341. (In Russ.) doi: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-337-341

17. Guan C, Li C, Xu L et al. Risk factors of cardiac surgery-associated acute kidney injury: development and validation of a perioperative predictive monogram. *J Nephrol* 2019;32(6):937–945. doi: 10.1007/s40620-019-00624-z

18. Thomson R, Meeran H, Valencia O et al. Goal-directed therapy after cardiac surgery and the incidence of acute kidney injury. *J Crit Care* 2014;29:997–1000. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.06.011

19. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2019;123:713–757. doi: 10.1016/j.bja.2019.09.012

20. Horne KL, Packington R, Monaghan J et al. Three-year outcomes after acute kidney injury: results of a prospective parallel group cohort study. *BMJ Open* 2017;7(3):e15316. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015316

**Сведения об авторах:**

Доц. Арутюнян Люсине Амазасповна, канд. мед. наук 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи. Тел.: 8(922)-114-57-41; E-mail: Lusnyak81@mail.ru. ORCID: 0009-0009-5350-8426

Проф. Кремнева Людмила Викторовна, д-р мед. наук 625037, Россия, г. Тюмень, ул. Белинского, д. 3, кв. 109. Тюменский государственный медицинский университет, кафедра клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Минздрава России, г. Тюмень, Россия, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, старший научный сотрудник научно-клинического отделения, г. Томск, Россия. Тел.: 8-982-903-92-02, E-mail: KremnevaLV01@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6331-1218

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, засл. деят. науки РФ 625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111. Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, руководитель научно-клинического отдела. Тел.: 8-(909)-183-45-53, E-mail: Gapon@infarkta.net. ORCID 0000-0003-1795-9595

Проф. Шалаев Сергей Васильевич, д-р мед. наук Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи. E-mail: Shalaev@tokb.ru <https://orcid.org/0000-0003-2724-4016>

**About the authors:**

Associate Professor Lyusine A. Arutyunyan, MD, PhD Affiliations: 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54 build. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Department of Cardiology and Cardiac Surgery With

Course of Emergency Medical Care. Phone : 8(922)-114-57-41; E-mail: Lusnyak81@mail.ru ORCID: 0009-0009-5350-8426

Prof. Kremneva Lyudmila V., MD, PhD, DMedSci Affiliations: 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54 build. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor of the Department. Phone: 8(982)-903-92-02; E-mail:KremnevaLV01@gmail.com ORCID: 0000-0001-6331-1218

Prof. Gapon Lyudmila Ivanovna, MD, PhD, DMedSci, Honored Scientist of the Russian Federation, Affiliations: 625026, Russia, Tyumen, Melnikayte st., 111 build. Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific Division of Clinical Cardiology Phone: 8-(909)-183-45-53, E-mail: Gapon@infarkta.net ORCID 0000-0003-1795-9595

Prof. Shalaev Sergey Vasilyevich, MD, PhD, DMedSci, Affiliations: 625023, Russia, Tyumen, Odesskaya st., 54 build. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Department of Cardiology and Cardiac Surgery With a Course of Emergency Medical Care, Head of the Department Phone: 8-(904)-474-32-00, E-mail:Shalaev@tokb.ru ORCID: 0000-0003-2724-4016

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

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

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

Статья поступила в редакцию 07.07.2023;  
одобрена после рецензирования 05.09.2023;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 07.07.2023;  
approved after reviewing 05.09.2023;  
accepted for publication 19.01.2024

© А.Г. Гадаев, Р.К. Дадабаева, 2024  
УДК 616-056.52 : 616.61]-07 : 616.633.962.3 +612.398.145.3

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-72-79  
EDN: QIIOTX

## ОЦЕНКА РОЛИ АЛЬБУМИНУРИИ И УРОМОДУЛИНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПРИ НЕКОТОРЫХ ФЕНОТИПАХ ОЖИРЕНИЯ

*Абдигаффар Гадаевич Гадаев<sup>1</sup>✉, Раъно Кудратовна Дадабаева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней в семейной медицине № 2, Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Республика Узбекистан;  
<sup>2</sup> кафедра повышения квалификации врачей, Ташкентская медицинская академия, г.Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>1</sup> abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>  
<sup>2</sup> rdadabaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7518-8144>

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** изучение взаимосвязи биологических маркеров, отражающих поражения почек с их функциональным состоянием, а также с клиническими, метаболическими, гормональными и иммуновоспалительными показателями при некоторых фенотипах ожирения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 224 узбекские женщины, страдающие ожирением, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 133 женщин с метаболически осложненным ожирением, средний возраст  $42,0 \pm 0,5$ ; 2-ю группу составила 91 женщина с метаболически здоровым ожирением, средний возраст  $41,7 \pm 0,7$ . Контрольную группу составили 45 здоровых добровольцев [женщины, средний возраст  $43,2 \pm 0,8$ , индекс массы тела (ИМТ)  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>, окружность талии менее 80 см]. В группах наблюдения определяли антропометрические показатели, АД, биохимические анализы и липидный спектр крови, уровень лептина, инсулина, цистатина С и уромодулина в сыворотке крови, градации микроальбуминурии в моче, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации по цистатину С и креатинину и сравнивали полученные показатели. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При обоих фенотипах ожирения уровень микроальбуминурии и цистатина С достоверно увеличивались в 1-й группе по сравнению с этими показателями во 2-й и контрольной группах, а концентрация уромодулина в сыворотке крови, наоборот, снижалась по сравнению с показателями 2-й и контрольной групп. Динамика этих показателей ассоциировалась со снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации, особенно в 1-й группе. Также повышение индекса массы тела характеризовалось увеличением кардиометаболических нарушений, повышением градации микроальбуминурии, снижением уровня уромодулина в сыворотке крови и цитокинемией ( $p < 0,001$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При обоих фенотипах ожирения повышение степени ожирения проявлялось увеличением уровня кардиометаболического риска, а также нарастанием субклинического поражения почек. Считаем целесообразным определение концентрации уромодулина и цистатина С в сыворотке крови и оценку градации микроальбуминурии для ранней диагностики дисфункции почек при ожирении.

**Ключевые слова:** ожирение, микроальбуминурия, расчетная скорость клубочковой фильтрации, уромодулин, провоспалительные цитокины

**Для цитирования:** Гадаев А.Г., Дадабаева Р.К. Оценка роли альбуминурии и уромодулина в ранней диагностике нарушений функций почек при некоторых фенотипах ожирения. *Нефрология* 2024;28(1):72-79. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-72-79. EDN: QIIOTX

## ASSESSMENT OF THE ROLE OF ALBUMINURIA AND UROMODULIN IN THE EARLY DIAGNOSIS OF RENAL FUNCTION DISORDERS IN SOME TYPES OF OBESITY PHENOTYPES

*Abdigaffar G. Gadaev<sup>1</sup>✉, Rano K. Dadabayeva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Department of N2 Internal Medicine of Family Medicine, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan  
<sup>2</sup> Department of Advanced medical training, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<sup>1</sup> abgadaev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-9103-3358>  
<sup>2</sup> rdadabaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-7518-8144>

### ABSTRACT

**THE AIM:** to study of the relationship of biological markers reflecting damage of the kidneys with its functional state, as well as with clinical, metabolic, hormonal parameters and immunoinflammatory processes in obesity phenotypes. **PATIENTS AND METHODS:** The study involved 224 obese Uzbek women who were divided into 2 groups according to the recommended criteria for metabolic syndrome: group 1 consisted of 133 women diagnosed with metabolic complicated obesity,

average age 42.0±0.5; Group 2 consisted of 91 women diagnosed with metabolic healthy obesity, average age 41.7±0.7. The control group consisted of 45 healthy volunteers (women, mean age 43.2±0.8, body mass index <30 kg/m<sup>2</sup>, waist circumference less than 80 cm). In the observation groups, anthropometric indicators, blood pressure, biochemical tests and blood lipid spectrum, levels of leptin, insulin, cystatin C and uromodulin in the blood serum, gradations of microalbuminuria in urine were determined, the glomerular filtration rate was calculated for cystatin C and creatinine and the obtained indicators were compared. **RESULTS.** In both obesity phenotypes, the amount of microalbuminuria and cystatin C significantly increased in group 1 compared to these indicators in group 2 and the control group, and the amount of uromodulin in the blood serum, on the contrary, decreased compared to the indicators in group 2 and control group ( $r < 0.001$ ). An increase in the gradation of microalbuminuria and cystatin C and a decrease in the amount of uromodulin in the blood serum in both groups was expressed by a decrease in the estimated glomerular filtration rate, which was clearly expressed in group 1 ( $\chi^2 = 4.5$ ,  $r = 0.034$ ). Also, an increase in body mass index was characterized by an increase in cardiometabolic disorders, an increase in the gradation of microalbuminuria, a decrease in the level of uromodulin in the blood serum and cytokinemia ( $p < 0.001$ ). **CONCLUSION.** In both obesity phenotypes, an increase in the degree of obesity was manifested by an increase in the level of cardiometabolic risk, as well as an increase in subclinical kidney damage. It is considered appropriate to determine the amount of uromodulin and cystatin C in blood serum and assess the gradation of microalbuminuria in the early diagnosis of renal dysfunction in obesity.

**Key words:** obesity, microalbuminuria, estimated glomerular filtration rate, uromodulin, proinflammatory cytokines

**For citation:** Gadaev A.G., Dadabayeva R.K. Assessment of the role of albuminuria and uromodulin in the early diagnosis of renal function disorders in some types of obesity phenotypes. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):72-79. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-72-79. EDN: QHOTX

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы избыточная масса тела и ожирение превратились в глобальные эпидемии как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2021), с 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое; в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточную массу тела, из них свыше 650 миллионов страдали ожирением. Помимо сердечно-сосудистых и эндокринологических последствий ожирения и нефропатии, связанные с ним, характеризующиеся протеинурией, снижением клубочковой фильтрации и прогрессирующим фиброзом, являются широко распространенным состоянием в клинической практике. По данным исследований Колумбийского университета, повышение ИМТ положительно коррелирует с риском развития хронической болезни почек (ХБП): вероятность развития заболевания увеличивается пропорционально повышению ИМТ. Поэтому нефропатии, связанные с ожирением, в настоящее время остаются одной из актуальных проблем медицины [24, 35].

Д'Агати и соавт. указывают, что ожирение является метаболическим заболеванием, которое играет важную роль в возникновении ХБП [26]. Пандемия ожирения привела к развитию ассоциированной с ним гломерулопатии, характеризующейся субнефротической протеинурией, гломеруломегалией и прогрессирующим снижением функции почек. При ожирении возникает клубочковая гиперфильтрация, что может приводить к развитию фокально-сегментарного гломерулосклероза [17, 33]. При ожирении нарушается функция эндотелиальных клеток, в том числе

капилляров клубочков, что ассоциируется с альбуминурией. Во многих проведенных научных исследованиях альбуминурию рассматривают не только как субклинический признак изменений в почках, но и как маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 8, 12, 16, 27, 29].

Также в последние годы некоторыми авторами высказано предположение, что уромодулин или белок Тамма–Хорсфалла, который экспрессируется в эпителиальных клетках восходящей петли Генле и начальных отделах дистальных канальцев, можно использовать для ранней диагностики тубулопатии [13, 26]. В физиологических условиях уромодулин участвует в водно-солевом обмене, почечном и системном ответе на воспалительные процессы, формировании кристаллов солей и может рассматриваться в качестве иммуномодулятора и системного антиоксиданта [8, 9, 11]. Снижение концентрации уромодулина в сыворотке крови и моче коррелирует с обострением бактериальной инфекции мочевыводящих путей, повышенным камнеобразованием, гиперурикемией, клубочковой гипертензией, атрофией канальцев, а его количество прямо коррелирует с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) и обратно коррелирует с протеинурией [3, 9, 10, 19, 20, 24, 26, 28]. Кроме того, сывороточный уровень уромодулина ассоциируется с наличием сахарного диабета. [5, 30]. В последние годы особо подчеркивается, что при ранней диагностике дисфункции почек и оценке тубулоинтерстициального фиброза уромодулин предпочтительнее цистатина С (CysC), альбуминурии и других биологических маркеров ХБП [24, 32, 34].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей биологических маркеров поражения

почечных клубочков и канальцев при фенотипах ожирения, с функциональным состоянием почек, клинико-метаболическими, гормональными показателями и иммуновоспалительными процессами.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 224 женщины репродуктивного возраста (15–49 лет), узбекской национальности, страдающие ожирением. Для включения в исследование учитывались следующие критерии: женщины в возрасте 15–49 лет, индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, окружность бедер  $> 80$  см, артериальная гипертензия 1–2 степени, отсутствие инсулинорезистентности и клинических признаков поражения почек (отсутствие заболеваний почек в анамнезе, патологических изменений почечных сосудов и паренхимы при ультразвуковом исследовании, изменений при рутинных анализах осадка мочи и протеинурии), а также наличие добровольного информированного согласия на участие в нем.

Первоначально нами были определены антропометрические показатели женщин [ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ]. У всех пациенток фиксировали офисное АД, в сомнительных случаях проводилось ежедневное домашнее мониторирование АД. Наблюдаемые женщины были разделены на 2 группы по критериям метаболического синдрома (ВОЗ, 2016; Международная диабетическая федерация, 2009): в 1-группу вошли 133 женщины с метаболически осложненным ожирением (МОО), под которым понимали наличие ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> в сочетании с артериальной гипертензией и дислипидемией, средний возраст которых составлял 42,0 $\pm$ 0,5 лет; 2-ю группу составили 91 женщина с метаболически здоровым ожирением (МЗО), под которым понимали наличие ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> без артериальной гипертензии, средний возраст 41,7 $\pm$ 0,7 года. Контрольную группу составили 45 практически здоровых женщин без ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии. ИМТ составил 37,4 $\pm$ 0,3 в 1-й группе и 35,7 $\pm$ 0,3 кг/м<sup>2</sup> во 2-й группе ( $p < 0,001$ ), I степень ожирения – 34,6% в 1-й группе (46 чел.), во 2-й группе – 48,4% (44 чел.), II степень ожирения – 33,8% (45 чел.) в 1-й группе, 28,6% (26 чел.) во 2-й группе ( $p < 0,01$ ), III степень ожирения – 31,6% (42 чел.) в 1-й группе, 23,0% (21 чел.) во 2-й группе ( $p < 0,001$ ) были установлены у обследуемых женщин. В 1-й группе у 52,7% (70 чел.) была зафиксирована артериальная гипертензия (АГ) I степени, у 47,3% (63 человека) – АГ II степени, средняя продолжительность АГ составила 3,2 $\pm$ 1,3 года. Описание женщин, участвовавших в исследовании, представлено в табл. 1.

Таким образом, 1-я группа была представлена более тяжелым течением ожирения по сравнению со 2-й группой.

Общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, липидный спектр и уровни мочевой кислоты, лептина, инсулина в сыворотке крови определяли с помощью аппарата «Stat Fax 2100» (США) в иммуноферментной лаборатории Главного Управления медицины при Администрации Президента Республики Узбекистан. Концентрацию уромодулина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реагентов ТНР человека («Tamm-Horsfall Glycoprotein», ELISA, США). Чувствительность теста составила 0,94 нг/мл. Референсное значение уромодулина составило 111,3 [100,2; 128,8] нг/мл. Концентрацию цистатина С (CysC) в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием реагента «ИФА-CST3» (ООО «Хеликон», Россия). Его референсный показатель составлял 1,01 [0,85; 1,1] нг/мл. Альбуминурию определяли с использованием реагента «Микроальбумин» («ORGENTEC», Германия). Чувствительность составляла 0,5 мкг/мл. Референсный показатель альбуминурии равнялся 12,02 [5,0; 16,0] мг/мл.

Наряду с вышеуказанными показателями, определяли интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа ( $\alpha$ -ФНО) и С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови, референсные показатели ИЛ-6,  $\alpha$ -ФНО и СРБ составили 1,3 [0,7; 2,5] нг/мл, 1,7 [1,1; 2,9] нг/мл и 1,8 [1,2; 3,0] мг/мл соответственно. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по креатинину (СКД-ЕРІ, 2009) и по цистатину С (CysC) по формуле  $рСКФ = 1 / CysC \text{ (мг/л)} \times 100$ .

Для определения композитного состава тела и количества жидкости в организме изучали индекс

Таблица 1 / Table 1

### Характеристика женщин, участвовавших в исследовании

#### Characteristics of women included in the study

| Показатели                | Метаболически осложненное ожирение (1-я группа), n=133 | Метаболически здоровое ожирение (2-я группа), n=91 | Практически здоровые (контрольная группа), n=45 |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Возраст, лет              | 42,0 $\pm$ 0,5                                         | 41,7 $\pm$ 0,7                                     | 43,2 $\pm$ 0,8                                  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>    | 37,4 $\pm$ 0,3                                         | 35,7 $\pm$ 0,3                                     | 25,4 $\pm$ 0,3                                  |
| Ожирение I ст.            | 46 (34,6%)                                             | 44 (48,4%)                                         | 0                                               |
| Ожирение II ст.           | 45 (33,8%)                                             | 26 (28,6%)                                         | 0                                               |
| Ожирение III ст.          | 42 (31,6%)                                             | 21 (23,0%)                                         | 0                                               |
| Продолжительность АГ, лет | 3,2 $\pm$ 1,3                                          | 0                                                  | 0                                               |
| АГ I ст.                  | 70 (52,7%)                                             | 0                                                  | 0                                               |
| АГ II ст.                 | 63 (47,3%)                                             | 0                                                  | 0                                               |

Таблица 2 / Table 2

**Сравнительная характеристика маркеров функционального состояния почек  
в обследуемых группах**

**Comparative characteristics of markers of the functional state of the kidneys in patients of the study groups**

| Показатели                                               | Метаболически осложненное ожирение<br>1-я группа, n=133 | Метаболически здоровое ожирение<br>2-я группа, n=91 | Практически здоровые:<br>контрольная группа<br>n=45 | p                                                           |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Альбуминурия, мг/мл                                      | 23,5<br>[8,0;33,0]                                      | 14,4<br>[5,0;29,0]                                  | 7,3<br>[4,0;11,0]                                   | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,001$ |
| Уромодулин, нг/мл                                        | 81,3<br>[60,2;107,2]                                    | 89,1<br>[62,2;109,9]                                | 111,3<br>[100,2;128,8]                              | $p_{1-2} < 0,001$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,001$ |
| Цистатин С, мг/л                                         | 1,14<br>[0,79;1,56]                                     | 1,09<br>[0,80;1,52]                                 | 1,01<br>[0,85;1,10]                                 | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,001$  |
| рСКФ <sub>цистатин С</sub> , мл/мин/ 1,73 м <sup>2</sup> | 90,4<br>[64,1;126,6]                                    | 94,3<br>[65,8;125,0]                                | 99,4<br>[90,9;117,6]                                | $p_{1-2} > 0,05$<br>$p_{1-3} < 0,001$<br>$p_{2-3} < 0,05$   |

висцерального ожирения (ед.), жировую массу (%), долю активной клеточной массы (%), индекс скелетно-мышечной массы (%) и содержание воды в теле (%).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%–75%). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью  $\chi^2$ -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ . Для расчетов использовали электронные таблицы «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США)

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены показатели, характеризующие функциональное состояние почек.

В 1-й группе уровень альбуминурии и CysC был выше, а концентрация уромодулина в сыворотке крови и рСКФ ниже по сравнению со 2-й группой и группой контроля. Однако даже у пациентов с метаболически здоровым ожирением исследуемые показатели статистически значимо отличались от здоровых лиц.

В 1-й группе степень альбуминурии позитивно коррелировала с CysC  $R_s=0,55$ ;  $p < 0,001$ , негатив-

но – с уромодулином в сыворотке крови и рСКФ ( $R_s=-0,49$ ;  $p < 0,001$ ;  $R_s=-0,52$ ;  $p < 0,001$ ), уромодулин сыворотки крови коррелировал негативно с CysC ( $r=-0,78$ ;  $p < 0,001$ ) и позитивно с рСКФ ( $r=0,82$ ;  $p < 0,001$ ).

Во 2-й группе также установлена позитивная корреляция выраженности альбуминурии с CysC ( $r=0,65$ ;  $p < 0,001$ ), негативная – между уромодулином сыворотки крови с рСКФ ( $r=-0,82$ ;  $p < 0,001$ ;  $r=-0,64$ ;  $p < 0,001$ ) и CysC ( $r=-0,71$ ;  $p < 0,001$ ), а также отмечена негативная корреляция уромодулина в сыворотке крови и позитивная с рСКФ ( $r=0,70$ ;  $p < 0,001$ ).

Градации альбуминурии, приведенная в Клинических рекомендациях по ХБП (2021 г.), указывает, что оптимальная альбуминурия не превышает 10 мг/мл (A0); незначительно повышенная – 10–29 мг/мл (A1); высокая определяется более 30–299 мг/мл (A2) [1]. У 21 (16%) женщины группы МОО, включенных в исследование, показатели альбуминурии соответствовали были A0, у 81 (61%) – A1, а у 31 (23%) – A2. Соответственно в группе МЗО у 41 (45%) группы A0, у 50 (55%) A1, альбуминурии A2 выявлено не было. В 1-й группе A0 встречалась значимо реже по сравнению со 2-й группой,  $\chi^2=18,5$ ,  $p < 0,001$ . Частота альбуминурии A1 между 1-й и 2-й группами статистически значимо не различалась, но уровень альбуминурии в 1-й группе был наиболее высоким. При сравнении клинико-метаболических, гормональных показателей и иммуновоспалительных маркеров в группах в зависимости от градации альбуминурии установлено следующее (табл. 3).

В группе МОО увеличение ИМТ и соотношения ОТ/ОБ сопровождалось увеличением альбуминурии. В данной группе увеличение доли жировой массы в организме и индекс прямо коррели-

Таблица 3 / Table 3

**Распределение клинико-метаболических, гормональных показателей и иммуновоспалительных маркеров в группе с метаболически осложненным ожирением в зависимости от степени альбуминурии**  
**Distribution of clinical-metabolic, hormonal parameters and immunoinflammatory markers in the group of metabolically complicated obesity depending on the degree of albuminuria**

| Показатели                                              | A0, n=21  | A1, n=81               | A2, n=31   |
|---------------------------------------------------------|-----------|------------------------|------------|
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                                  | 33,4±0,3  | 37,1±0,3*              | 40,6±0,3*  |
| Соотношение ОТ/ОБ                                       | 0,95±0,02 | 1,0±0,01 <sup>‡</sup>  | 1,05±0,01* |
| САД, мм рт. ст.                                         | 141,0±1,0 | 146,7±1,0*             | 157,6±1,2* |
| ДАД, мм рт. ст.                                         | 92,4±0,7  | 97,1±0,7*              | 102,6±1,2* |
| Индекс висцерального ожирения, ед.                      | 3,5±0,1   | 4,1±0,1*               | 4,9±0,1*   |
| Жировая масса, %                                        | 40,8±0,4  | 42,0±0,4 <sup>‡</sup>  | 46,2±0,4*  |
| Доля активной клеточной массы, %                        | 52,7±0,2  | 52,3±0,2               | 50,6±0,4*  |
| Индекс скелетно-мышечной массы, %                       | 41,0±0,2  | 40,6±0,2               | 38,7±0,5*  |
| Креатинин, мкмоль/л                                     | 65,0±0,7  | 67,0±0,8               | 78,0±1,3*  |
| Глюкоза перипрандиальная, ммоль/л                       | 5,4±0,1   | 5,5±0,07               | 6,2±0,05*  |
| Мочевая кислота, мкмоль/л                               | 273,4±6,7 | 309,8±7,1*             | 382,4±6,4* |
| Общий ХС, ммоль/л                                       | 5,7±0,1   | 6,0±0,1 <sup>‡</sup>   | 6,9±0,09*  |
| ТГ, ммоль/л                                             | 2,4±0,05  | 2,6±0,05 <sup>#</sup>  | 3,2±0,05*  |
| ЛПНП, ммоль/л                                           | 3,4±0,07  | 3,6±0,06 <sup>‡</sup>  | 4,4±0,06*  |
| ЛПВП, ммоль/л                                           | 1,26±0,02 | 1,15±0,01*             | 1,07±0,03* |
| СРБ, мг/л                                               | 4,8±0,09  | 5,1±0,1 <sup>‡</sup>   | 6,05±0,1*  |
| Интерлейкин-6, пг/мл                                    | 4,1±0,1   | 4,3±0,1                | 5,4±0,1*   |
| α-ФНО, пг/мл                                            | 5,0±0,08  | 5,3±0,1 <sup>‡</sup>   | 6,3±0,1*   |
| Лептин, нг/мл                                           | 42,0±0,9  | 44,7±0,9 <sup>‡</sup>  | 55,1±1,2*  |
| Инсулин, мкМЕ/мл                                        | 15,1±0,2  | 16,2±0,2*              | 19,5±0,3*  |
| НОМА-IR                                                 | 3,6±0,1   | 4,1±0,1*               | 5,4±0,1*   |
| Уромодулин, нг/мл                                       | 88,0±1,2  | 84,3±1,5 <sup>‡</sup>  | 69,5±1,6*  |
| CysC, мг/л                                              | 1,07±0,01 | 1,14±0,02 <sup>#</sup> | 1,37±0,03* |
| рСКФ <sub>цистатин С</sub><br>мл/мин/1,73м <sup>2</sup> | 93,4±0,9  | 90,3±1,7               | 74,5±2,2*  |

Примечание. \* p<0,001; # p<0,01; ‡ p<0,05. ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ТГ – триглицериды; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СРБ-С – реактивный белок; α-ФНО – фактор некроза опухоли-альфа; CysC – цистатин С.

ровали с повышением как САД, так и ДАД, причем было отмечено, что эти показатели достоверно возрастали в группе с высоким МАУ (p<0,001).

В табл. 4 представлено распределение клинико-метаболических, гормональных и иммуновоспалительных показателей в зависимости от градации альбуминурии в группе с метаболически здоровым ожирением. У пациентов с МЗО отмечались более высокий индекс висцерального ожирения, доля жировой массы тела, концентрация креатинина сыворотки крови, мочевой кислоты, общего холестерина,

Таблица 4 / Table 4

**Распределение клинико-метаболических, гормональных и иммуновоспалительных маркеров в зависимости от градации альбуминурии в группе с метаболически здоровым ожирением**  
**Distribution of clinical, metabolic, hormonal and immuno-inflammatory markers depending on the albuminuria in the group of metabolically healthy obesity**

| Показатель                         | A0, n=41  | A1, n=50              |
|------------------------------------|-----------|-----------------------|
| Индекс висцерального ожирения, ед. | 1,9±0,04  | 2,1±0,03*             |
| Жировая масса, %                   | 37,9±0,6  | 40,6±0,4*             |
| Доля активной клеточной массы, %   | 55,2±1,3  | 56,7±1,1              |
| Индекс скелетно-мышечной массы, %  | 46,7±1,5  | 46,2±1,5              |
| Креатинин, мкмоль/л                | 64,2±0,9  | 71,7±0,9*             |
| Глюкоза натощак, ммоль/л           | 4,4±0,06  | 4,5±0,05              |
| Мочевая кислота, мкмоль/л          | 275,8±4,9 | 301,2±5,3*            |
| Общий ХС, ммоль/л                  | 4,5±0,05  | 4,7±0,03 <sup>#</sup> |
| ТГ, ммоль/л                        | 1,6±0,02  | 1,7±0,01*             |
| ЛПНП, ммоль/л                      | 2,3±0,05  | 2,5±0,03 <sup>#</sup> |
| ЛПВП, ммоль/л                      | 1,5±0,01  | 1,4±0,01*             |
| СРБ, мг/л                          | 2,7±0,1   | 3,4±0,1*              |
| Интерлейкин-6, пг/мл               | 2,1±0,1   | 2,7±0,1*              |
| α-ФНО, пг/мл                       | 2,9±0,1   | 3,5±0,1*              |
| Лептин, нг/мл                      | 38,0±0,9  | 42,9±1,0*             |
| Инсулин, мкМЕ/мл                   | 10,3±0,2  | 11,7±0,3*             |
| НОМА-IR                            | 2,1±0,07  | 2,4±0,07 <sup>#</sup> |
| Уромодулин, нг/мл                  | 99,4±1,6  | 80,7±1,4*             |
| CysC, мг/л                         | 0,96±0,02 | 1,2±0,02*             |
| рСКФ <sub>цистатин С</sub>         | 106,2±2,1 | 84,6±1,2*             |

Примечание. \* p<0,001; # p<0,01; ‡ p<0,05. ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; α-ФНО – фактор некроза опухоли-альфа; CysC – цистатин С.

триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, интерлейкина-6, α-ФНО, лептина, инсулина, индекса НОМА-IR и CysC, но более низкие значения концентрации уромодулина и рСКФ. На уровень креатинина не могли влиять различия в мышечной массе тела, на что косвенно указывали отсутствия различий по индексу скелетно-мышечной массы и доле активной клеточной массы.

При сравнении уровня альбуминурии и уромодулина в группах в зависимости от степени ожирения были получены следующие данные (табл. 5).

Как видно из таблицы, увеличение ИМТ ассоциируется с увеличением альбуминурии и снижением концентрации уромодулина в сыворотке крови.

При изучении взаимосвязей между уровнем альбуминурии концентрации уромодулина в сыворотке крови с клинико-метаболическими и гормональными показателями при разных фенотипах ожирения было установлено следующее (табл. 6).

Обращает на себя внимание наличие взаимосвязи между показателями ожирения и альбумину-

Таблица 5 / Table 5

**Показатели альбуминурии и уромодулина в сыворотке крови в зависимости от индекса массы тела в группе метаболически осложненного ожирения**

**Indicators of albuminuria and serum uromodulin depending on body mass index in the group of metabolically complicated obesity**

| Степень ожирения | Группа с метаболически осложненным ожирением, n=133 |                                   | Группа с метаболически здоровым ожирением, n=91 |                                   |
|------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                  | АУ, мг/сут<br>[9,0;27,0]                            | Уромодулин, нг/мл<br>[68,2;107,2] | АУ, мг/сут<br>[5,0;29,0]                        | Уромодулин, нг/мл<br>[73,3;109,9] |
| I                | 16,3<br>[8,0;27,0]                                  | 92,1<br>[68,2;107,2]              | 12,3<br>[5,0;29,0]                              | 94,2<br>[73,3;109,9]              |
| II               | 25,2***<br>[9,0;33,0]                               | 78,1***<br>[62,7;106,2]           | 15,8*<br>[7,0;29,0]                             | 86,5*<br>[63,4;109,8]             |
| III              | 29,7***<br>[22,0;33,0]                              | 72,9*<br>[60,2;107,2]             | 18,6*<br>[9,0;29,0]                             | 77,6*<br>[62,2;109,4]             |

Примечание. Достоверность разницы показателей в зависимости от степени ожирения, \*\*\*  $p < 0,001$ , \*  $p < 0,05$ . ИМТ – индекс массы тела; МАУ – альбуминурия.

рией, а также концентрацией уромодулина в сыворотке крови в обеих группах. Примечательно, что в группе МОО величина коэффициента корреляции и его статистическая значимость выше, чем в группе МЗО. Аналогичные результаты отмечены для САД, ДАД, индекса скелетно-мышечной массы, показателей липидограммы, уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности. Наиболее высокие коэффициенты корреляции получены для взаимосвязи уровня сывороточного уромодулина и содержанием воды в теле, а также перипрандиальной глюкозы в группе МОО.

При проведении непараметрического корреляционного анализа между уровнем альбуминурии и сывороточного уромодулина, с одной стороны, и показателями воспалительного стресса с другой – были выявлены следующие взаимосвязи (табл. 7).

Как видно из таблицы, прямая корреляция альбуминурии с провоспалительными цитокинами наблюдалась независимо от фенотипа ожирения, однако, наиболее высокие коэффициенты корреляции для уромодулина были установлены в группе МОО.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Альбуминурия и рСКФ являются основными лабораторными показателями, на основании которых устанавливается диагноз ХБП. Трудности оценки рСКФ при ожирении общеизвестны и связаны, главным образом, с тем, что показатель индексируют на площадь поверхности тела, которая тесно связана величиной массы тела [36]. В своем исследовании мы использовали определение рСКФ на основе CysC, так как этот метод активно пропагандируется в настоящее время.

Таблица 6 / Table 6

**Результаты непараметрического корреляционного анализа между уровнем альбуминурии и уромодулина в сыворотке крови с клинико-метаболическими, гормональными показателями**

**The results of the nonparametric correlation analysis between the level of albuminuria and serum uromodulin with clinical, metabolic and hormonal indicators in various obesity phenotypes**

| Показатели                         | Группа МОО, n=133  |                    | Группа МЗО, n=91   |                    |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                    | АУ, мг/мл          | Уромодулин, нг/мл  | АУ, мг/мл          | Уромодулин, нг/мл  |
| ИМТ                                | 0,72*              | -0,60*             | 0,33 <sup>z</sup>  | -0,39 <sup>z</sup> |
| Соотношение ОТ/ОБ                  | 0,40 <sup>#</sup>  | -0,75*             | 0,47 <sup>#</sup>  | -0,46 <sup>#</sup> |
| САД                                | 0,63*              | -0,65*             | 0,11 <sup>нд</sup> | 0,08 <sup>нд</sup> |
| ДАД                                | 0,57 <sup>#</sup>  | -0,58 <sup>#</sup> | 0,48 <sup>#</sup>  | -0,44 <sup>#</sup> |
| Индекс висцерального ожирения, ед. | 0,56 <sup>#</sup>  | -0,77*             | 0,61*              | -0,61*             |
| Жировая масса, %                   | 0,60*              | -0,77*             | 0,65*              | -0,50 <sup>#</sup> |
| Доля активной клеточной массы, %   | -0,32 <sup>z</sup> | 0,42 <sup>#</sup>  | -0,31 <sup>z</sup> | 0,26 <sup>z</sup>  |
| Индекс скелетно-мышечной массы, %  | -0,55 <sup>#</sup> | 0,77*              | -0,22 <sup>z</sup> | 0,22 <sup>z</sup>  |
| Содержание воды в теле             | 0,36 <sup>z</sup>  | -0,74*             | 0,31 <sup>z</sup>  | -0,33 <sup>z</sup> |
| Перипрандиальная глюкоза           | 0,56 <sup>#</sup>  | -0,76*             | 0,52 <sup>#</sup>  | -0,48 <sup>#</sup> |
| Мочевая кислота                    | 0,51 <sup>#</sup>  | -0,73*             | 0,77*              | -0,73*             |
| Общий ХС                           | 0,69*              | -0,78*             | 0,40 <sup>#</sup>  | -0,43 <sup>#</sup> |
| ТГ                                 | 0,63*              | -0,79*             | 0,49 <sup>#</sup>  | 0,71*              |
| ЛПНП                               | 0,75*              | -0,70*             | 0,40 <sup>#</sup>  | -0,50 <sup>#</sup> |
| ЛПВП                               | -0,72*             | 0,59 <sup>#</sup>  | -0,40 <sup>#</sup> | 0,17 <sup>нд</sup> |
| Лептин                             | 0,56 <sup>#</sup>  | -0,79*             | 0,50 <sup>#</sup>  | 0,55 <sup>#</sup>  |
| Инсулин                            | 0,63*              | -0,67*             | 0,48 <sup>#</sup>  | 0,44 <sup>#</sup>  |
| НОМА-IR                            | 0,58               | -0,81*             | 0,45 <sup>#</sup>  | 0,41 <sup>#</sup>  |

Примечание. \*  $p < 0,001$ ; #  $p < 0,01$ ;  $\neq p < 0,05$ , нд – не достоверно. ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Среди наших пациенток были лица с ожирением I–III степени. Однако нас интересовала не столько формальная выраженность заболевания, сколько его метаболические особенности с учетом наличия ХБП. В связи с тем, что еще в 2010 г. ВОЗ не отказалась от использования термина «метаболический синдром», мы выделяли группы обследуемых с метаболически осложненным и метаболически неосложненным течением ожирения (так называемые «метаболически здоровое ожирение»).

Группа МОО отличалась наиболее высокими значениями альбуминурии, наименьшими – рСКФ. Учитывая отсутствие первичной патологии почек, эти изменения можно расценивать как результаты функциональной гиперfiltrации. Однако совершенно ясно, что рано или поздно

Таблица 7 / Table 7

**Результаты непараметрического корреляционного анализа между уровнем альбуминурии и уромодулина в сыворотке крови с показателями воспалительного стресса при различных фенотипах ожирения**

**Results of nonparametric correlation analysis between serum albuminuria and uromodulin levels with indicators of inflammatory stress in various obesity phenotypes**

| Показатели | Группа с метаболически осложненным ожирением, n=133 |                   | Группа метаболически здоровым ожирением, n=91 |                   |
|------------|-----------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------|-------------------|
|            | МАУ, мг/мл                                          | Уромодулин, нг/мл | МАУ, мг/мл                                    | Уромодулин, нг/мл |
| СРБ        | 0,41*                                               | -0,81*            | 0,43#                                         | -0,56*            |
| IL-6       | 0,57*                                               | -0,76*            | 0,51#                                         | -0,62*            |
| α-ФНО      | 0,45*                                               | -0,79*            | 0,45#                                         | -0,52*            |

Примечание. \* p<0,001; # p<0,01. МАУ – микроальбуминурия; СРБ-С – реактивный белок; IL-6 – интерлейкин-6; α-ФНО – фактор некроза опухоли-альфа.

она приведет к развитию гломерулосклероза. Неблагоприятность ситуации намного усиливается при присоединении таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперурикемия. Результаты непараметрического корреляционного анализа подтверждают, что все перечисленные факторы играют важную роль в развитии воспалительного стресса.

В последние годы большой интерес вызывает определение концентрации уромодулина в сыворотке крови и моче с дальнейшим расчетом различных индексов [19–21]. Показано, что снижение концентрации уромодулина в сыворотке крови является более надежным показателем дисфункции почек по сравнению с уромодулином в моче [24]. В связи с этим мы не определяли экспрессию уромодулина с мочой.

В нашем исследовании уровень уромодулина в сыворотке крови снижался по мере увеличения выраженности показателей ожирения. Стоит отметить, что медианы альбуминурии и рСКФ не указывали на наличие ХБП у наших пациенток. Многочисленные взаимосвязи сывороточного уромодулина с показателями ожирения, дислипидемии, воспалительного стресса, артериального давления убеждают в том, что его определение важно проводить не только у пациентов с МОО, но и при МЗО. особо подчеркивается важность определения количества уромодулина в сыворотке крови: в ряде исследований указано, что уменьшение его ниже нормы является достоверным показателем хронической болезни почек (ХБП) и тубулоинтерстициального фиброза. Указанные изменения развиваются до снижения рСКФ, и на-

личие ожирения не требует коррекции в их трактовке [19–21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, независимо от фенотипа ожирения у женщин репродуктивного возраста узбекской популяции увеличение ИМТ и массы жировой ткани в организме сопровождается активацией иммунновоспалительных процессов, ухудшением функционального состояния почек, в частности, повышением градации альбуминурии и снижением рСКФ. Выявленные изменения укладываются в концепцию кардиоренальных взаимоотношений в формате П4 – медицины персонализированной, предсказательной, превентивной и партнерской [37].

Снижение количества уромодулина в сыворотке крови у обследованных женщин свидетельствует о начальных стадиях нарушения функции почек, даже при нормальных показателях рСКФ. Как было указано выше, при ранней диагностике дисфункции почек и оценке тубулоинтерстициального фиброза уромодулин превосходит цистатин С, микроальбуминурию и другие биологические маркеры. Следовательно, уромодулин можно использовать как ранний и эффективный маркер почечной дисфункции у женщин репродуктивного возраста при различных фенотипах ожирения.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Ассоциация нефрологов РФ, 2021 г.  
Clinical recommendations. Chronic kidney disease. Association of Nephrologists of the Russian Federation, 2021
2. Нагайцева СС, Швецов МЮ, Шалагин ЮД, Пягай НЛ, Иванова ЕС, Шилов ЕМ. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах. *Нефрология* 2013;17(4):58–62. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-4-58-62>
3. Nagaytseva SS, Shvetsov MYu, Shalyagin YuD, Pyagay NL, Ivanova ES, Shilov EM. Assessment of albuminuria and chronic kidney disease risk factors in different gender groups. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013;17(4):58–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2013-17-4-58-62>
4. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V et al. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2014;9(3):e91969. doi:10.1371/journal.pone.0091969
5. Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ et al. Serum uromodulin predicts less coronary artery calcification and diabetic kidney disease over 12 years in adults with Type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes Care* 2019;42(2):297–302. <https://doi.org/10.2337/dc18-1527>
6. Bjornstad P, Wiromrat P, Johnson RJ et al. Serum uromodulin predicts less coronary artery calcification and diabetic kidney disease over 12 years in adults with type 1 diabetes: the CACTI study. *Diabetes Care* 2019;42:297–302
7. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP et al. Obesity – related glomerulopathy: Clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(8):453–471
8. de Vries AP, Ruggenti P, Ruan XZ et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:417–426. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70065-8
9. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander or protector? *Am J Kidney Dis* 2012;59(3): 452–461.

doi:10.1053/j.ajkd.2011.10.054

9. Fedak D, Ku zniwski M, Fugiel A et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126:995–1004

10. Garimella PS, Biggs ML, Katz R et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int* 2015;88(5):1126–1134. doi: 10.1038/ki.2015.192

11. LaFavers KA, Macedo E, Garimella PS et al. Circulating uromodulin inhibits systemic oxidative stress by inactivating the TRPM2 channel. *Sci Transl Med* 2019;11(512):e3639. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw3639

12. Laville M. Renal consequences of obesity. *Nephrol Ther* 2011;7(2):80–85

13. Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:393–398

14. Leiherer A, Muendlein A, Saely CH et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens* 2018;36(1):110–118. doi:10.1097/hjh.00000000000001527

15. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2019. doi:10.1093/ndt/gfy394

16. McGown C, Biredinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis* 2014;18(1):41–58

17. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13(10):423–444. https://doi.org/10.1089/met.2015.0095

18. Pivin E, Ponte B, de Seigneux S et al. Uromodulin and nephron mass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;12(10):1556–1557

19. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotta K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1896–1903

20. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D et al. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):70–80. doi: 10.2215/cjn.04230415

21. Risch L, Lhotta K, Meier D et al. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(12):1755–1761. doi:10.1515/cclm-2014-0505

22. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80(4):338–347. doi: 10.1038/ki.2011.134

23. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(3):502–517

24. Хасун М, Орлова СА, Каюков ИГ, Галкина ОВ, Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ, Мосина НВ. Уромодулин и почки. *Нефрология* 2020;24(1):22–38. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38

Khasun M, Orlova SA, Kayukov IG, Galkina OV, Beresneva ON, Parastaeva MM, Kucher AG, Mosina NV. Uromodulin and kidneys. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):22–38. (In Russ.) https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-22-38

25. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2017;33(2):284–295. doi:10.1093/ndt/gfw422

26. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol* 2021;83:477–501

27. Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr Nephrol* 2011;26(11):1957–1965. doi:10.1007/s00467-011-1777-1

28. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS et al. Association of Serum Uromodulin with ESKD and Kidney Function Decline in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2019;74:501–509

29. Teta D. Weight loss in obese patients with chronic kidney disease: who and how? *J Ren Care* 2010;36(1):163–171

30. Then C, Then H, Meisinger C et al. Serum uromodulin is associated with but does not predict type 2 diabetes in elderly KORA F4/FF4 study participants. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3795–3802

31. Steubl D, Block M, Herbst V et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(10):e3011

32. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al. Serum uro-

modulina marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):284–295

33. Scheurle KM, Billeter AT, Kopf S. et al. Serum uromodulin and Roux-en-Y gastric bypass: Improvement of a marker reflecting nephron mass. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15(8):1319–1325. https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.002

34. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C et al. Serum uromodulin is associated with urinary albumin excretion in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2019;33:648–650

35. Zammit AR, Katz MJ, Derby C, Bitzer M, Lipton RB. Chronic kidney disease in non-diabetic older adults: associated roles of the metabolic syndrome, inflammation, and insulin resistance. *PLoS ONE* 2015;10:e0139369. doi: 10.1371/journal.pone.0139369

36. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Румянцев АШ. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении. *Нефрология* 2017;21(2):20–23. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23

Smirnov AV, Kayukov IG, Romyantsev ASH. Problem of the assessment of glomerular filtration rate in obesity. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(2):20–23. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-20-23

37. Смирнов АВ. Системный подход к анализу кардиоренальных взаимоотношений как первый шаг на пути к нефрологии формата П4. *Нефрология* 2011;15(2):11–19. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19

Smirnov AV. Systematic approach to the analysis of cardio-renal relations as a first step towards nephrology P4 format. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(2):11–19. (In Russ.) https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-2-11-19

#### Сведения об авторах:

Проф. Гадаев Абдигафар Гадаевич, д-р мед. наук 100109, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Домбрабод, 2 тупик, д. 19. Ташкентская медицинская академия, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: +998983675460, E-mail: abgadaev@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-9103-3358

Доц. Дадабаева Раъно Кудратовна

100099, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Электрокабельная, д. 1Б, кв. 41. Ташкентская медицинская академия, кафедра повышения квалификации врачей, заведующая кафедрой. Тел.: +998901310795, E-mail: rdadabaeva@mail.ru, https://orcid.org/0009-0009-7518-8144

#### About the authors:

Prof. Abdigadar G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci 100109, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Chilanzar district, Dombrabad str., 2 dead-end, 19. Tashkent Medical Academy, department of Internal diseases No. 3. Tel.: +998983675460, e-mail: abgadaev@yahoo.com, https://orcid.org/0000-0001-9103-3358

Associate Professor Dadabaeva Raino Kudratovna

100099, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, 1B Elektrokablina str., 41. Tashkent Medical Academy, Department of Advanced Training of Doctors, head of the Department. Tel.: +998901310795, e-mail: rdadabaeva@mail.ru, https://orcid.org/0009-0009-7518-8144

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

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

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

Статья поступила в редакцию 18.11.2023; одобрена после рецензирования 25.12.2023; принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 18.11.2023; approved after reviewing 25.12.2023; accepted for publication 19.01.2024

© Т.Н. Маркова, В.О. Яворская, А.И. Ушакова, В.А. Бердинский, Т.В. Ибрагимова, Л.А. Кумахова, А.Д. Орлова, А.Д. Марков, С.С. Усатюк, 2024  
УДК 616.379-008.64 : 616.61-08] : 612.015.32

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-80-89

EDN: XFKRIQ

## ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЛИКЕМИИ И ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*Татьяна Николаевна Маркова<sup>1,2</sup>, Виктория Олеговна Яворская<sup>3</sup>✉,  
Анжела Ильинична Ушакова<sup>4</sup>, Виталий Андреевич Бердинский<sup>5</sup>,  
Тамила Вахаевна Ибрагимова<sup>6</sup>, Ляна Александровна Кумахова<sup>7</sup>,  
Алёна Дмитриевна Орлова<sup>8</sup>, Александр Дмитриевич Марков<sup>9</sup>,  
Сергей Сергеевич Усатюк<sup>10</sup>*

<sup>1,3,9</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия;  
<sup>2,4,5,6,7,8,10</sup> Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия

<sup>1,2</sup> markovatn18@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>  
<sup>3</sup> victoria.tsuprova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8062-7847>  
<sup>4</sup> anzhela\_52@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3959-6281>  
<sup>5</sup> vitaly.berdinsky@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5966-0415>  
<sup>6</sup> alimat1281@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-0406-9522>  
<sup>7</sup> Kumakhova3108@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-0954-0677>  
<sup>8</sup> DOC.alena.orlova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5428-3649>  
<sup>9</sup> markov255a@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1708-421X>  
<sup>10</sup> usatuk-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8742-3860>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ:** Пациенты с сахарным диабетом (СД) на заместительной почечной терапии (ЗПТ) имеют высокую вариабельность гликемии (ВГ), выраженность которой может зависеть от метода диализа. **ЦЕЛЬ:** изучить ВГ у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа (на базис-болюсной инсулинотерапии), получающих ЗПТ программным гемодиализом (ПГД) и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследовано 27 больных с терминальной почечной недостаточностью и СД, получающих ЗПТ с июля 2022 г. по март 2023 г. Пациентам выполнено флэш-мониторирование гликемии (ФМГ) с помощью портативной системы «FreeStyle Libre» с дальнейшей оценкой показателей и индексов ВГ, медиана дней измерений — 14. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В общей группе значения в целевом диапазоне (TIR) > 70 % имели 7 человек (23,3 %), среднее значение TIR составило 56,3±22,0 %, у 66,7 % пациентов зафиксирован коэффициент вариации (CV) > 36 %, среднее значение CV — 38,5±9,6 %. Все индексы ВГ (MAGE, LBG1, HBG1, M-value, J-index, Songa, LI) превышали референсные значения. При сравнении показателей ВГ у пациентов на ПГД и ПАПД выявлено, что LBG1 в группе ПГД составил 10,1±5,71 и ПАПД — 5,58±4,22, p=0,025. Зафиксирована критическая точка снижения глюкозы на ПГД — четвертый час от начала процедуры (57,1 % пациентов имели гликемию < 3,9 ммоль/л). В первые три дня ФМГ выявлены более высокие показатели медианы глюкозы в сравнении с последними тремя днями в обеих группах: ПГД (p=0,002), ПАПД (p=0,022). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Больные СД на ЗПТ имеют высокую ВГ и низкий процент достижения TIR за счёт высокого риска гипогликемических состояний у пациентов на ПГД. Критической точкой снижения гликемии является глюкоза через 4 ч после начала сеанса ПГД. Пациенты на ПАПД имеют меньший риск гипогликемии. ФМГ позволяет улучшать показатели контроля гликемии.

**Ключевые слова:** вариабельность гликемии, сахарный диабет, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, программный гемодиализ, непрерывное мониторирование гликемии, время в целевом диапазоне, коэффициент вариации

**Для цитирования:** Маркова Т.Н., Яворская В.О., Ушакова А.И., Бердинский В.А., Ибрагимова Т.В., Кумахова Л.А., Орлова А.Д., Марков А.Д., Усатюк С.С. Влияние заместительной почечной терапии на вариабельность гликемии и показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом. *Нефрология* 2024;28(1):80-89. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-80-89. EDN: XFKRIQ

## EFFECT OF RENAL REPLACEMENT THERAPY ON GLYCAEMIC VARIABILITY AND INDICES OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

*Tatyana N. Markova<sup>1,2</sup>, Victoria O. Yavorskaya<sup>3</sup>✉, Anzhela I. Ushakova<sup>4</sup>,  
Vitaly A. Berdinsky<sup>5</sup>, Tamila V. Ibragimova<sup>6</sup>, Lyana A. Kumakhova<sup>7</sup>,  
Alyona D. Orlova<sup>8</sup>, Alexander D. Markov<sup>9</sup>, Sergei S. Usatiuk<sup>10</sup>*

<sup>1,3,9</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>2,4,5,6,7,8,10</sup> Moscow City Hospital 52, Moscow, Russia

<sup>1,2</sup> markovatn18@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

<sup>3</sup> victoria.tsuprova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8062-7847>

<sup>4</sup> anzhelda\_52@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3959-6281>

<sup>5</sup> vitaly.berdinsky@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5966-0415>

<sup>6</sup> alimat1281@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-0406-952>

<sup>7</sup> Kumakhova3108@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-0954-0677>

<sup>8</sup> DOC.alena.orlova@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-5428-3649>

<sup>9</sup> markov255a@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1708-421X>

<sup>10</sup> usatuk-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8742-3860>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Patients with diabetes mellitus (DM) on renal replacement therapy (RRT) have high glycaemia variability (GV), the severity of which may depend on the dialysis method. **THE AIM:** To study GV in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes (on baseline-bolus insulin therapy) receiving RRT with programmed hemodialysis (PHD) and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). **PATIENTS AND METHODS:** Twenty-seven patients with terminal chronic renal failure and DM receiving RRT from July 2022 to March 2023 were studied. Patients underwent flash glucose monitoring (FGM) using FreeStyle Libre portable system with further evaluation of GV parameters and indices, median days of measurement – 14. **RESULTS.** In the total group, 7 patients (23,3%) had TIR > 70%, mean TIR value was 56,3%±22,0%, 66,7% of patients had CV > 36%, mean CV value was 38,5%±9,6%. All indices of GV (MAGE, LBG1, HBG1, M-value, J-index, Conga, LI) exceeded the reference values. When comparing GV indices in patients on PHD and CAPD, it was revealed that LBG1 in PHD group was 10,1±5,71 vs CAPD – 5,58±4,22, p=0,025. The critical point of glucose reduction on PHD was the fourth hour from the beginning of the procedure (57.1% of patients had glycemia < 3.9 mmol/l). Higher median glucose values were found in the first three days of FGM compared to the last three days in both PHD group (p=0.002) and CAPD group (p=0.022). **CONCLUSIONS.** Patients with diabetes on RRT have high GV, low percentage of achieving TIR due to high risk of hypoglycemic conditions in patients on PHD. The critical point of glycaemia reduction is fourth hour after the start of the PHD session. Patients on CAPD have a lower risk of hypoglycemia. FGM improves glycaemic control.

**Keywords:** glycaemic variability, diabetes mellitus, continuous ambulatory peritoneal dialysis, programmed hemodialysis, continuous glucose monitoring, time in range, coefficient of variation

**For citation:** Markova T.N., Yavorskaya V.O., Ushakova A.I., Berdinsky V.A., Ibragimova T.V., Kumakhova L.A., Orlova A.D., Markov A.D., Usatiuk S.S. Effect of renal replacement therapy on glycaemic variability and indices of carbohydrate metabolism in patients with diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1): 80-89 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-80-89. EDN: XFKRIQ

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодный мировой прирост пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализными методами лечения, требует от врачебного сообщества усовершенствования тактики ведения данной группы больных с целью улучшения качества и продолжительности жизни. Так, к 2030 году в мире ожидается 5,4 млн пациентов, нуждающихся в ЗПТ [1]. В РФ, по данным последнего отчёта Российского диализного общества, отмечается ежегодное увеличение количества пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тПН), и на 31.12.2020 г. число пациентов с тХПН составило 60 547 больных, из них 18% имели в анамнезе сахарный диабет (СД) [2]. На первом месте среди видов ЗПТ остаётся гемодиализ (ГД), который получают 79,1% с тПН, а на долю перитонеального диализа (ПД) приходится лишь 5% [2]. Одну из лидирующих позиций среди основных причин развития тПН продолжает занимать СД. По данным Федерального регистра СД на 01.01.2023 г., диабетическая нефропатия/ХБП занимает второе место (19,1%) при СД 2 типа и третье место (22,8%) при СД 1 типа среди всех осложнений СД [3].

Изучение variability гликемии (ВГ) у пациентов с СД, находящихся на ЗПТ, крайне актуально, поскольку гликемические экскурсии являются пусковым фактором к прогрессированию микро- и макроvasкулярных осложнений, увеличивающих риски смертности, инвалидизации и ухудшения качества жизни у больных с тПН [4, 5]. Так, среди острых и хронических диабетических осложнений именно тПН в 5,6% случаев при СД 1 типа и в 2,0% при СД 2 типа являлась причиной смерти [3].

Эффективность и ценность непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), в частности флэш-мониторинга гликемии (ФМГ), в оценке ВГ у пациентов с СД на ЗПТ были продемонстрированы в исследованиях DIADYLAB и GIOTTO [6,7]. Также в последних зарубежных рекомендациях Японского диализного общества (JSDT), Британского диализного общества (JBDS-IP 2022), KDIGO 2022 (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) НМГ, в частности показатель как время в целевом диапазоне (TIR), рекомендован к применению у пациентов с СД и тПН в качестве инструмента для оценки ВГ и минимизации гипер- и гипогликемических событий [8–10].

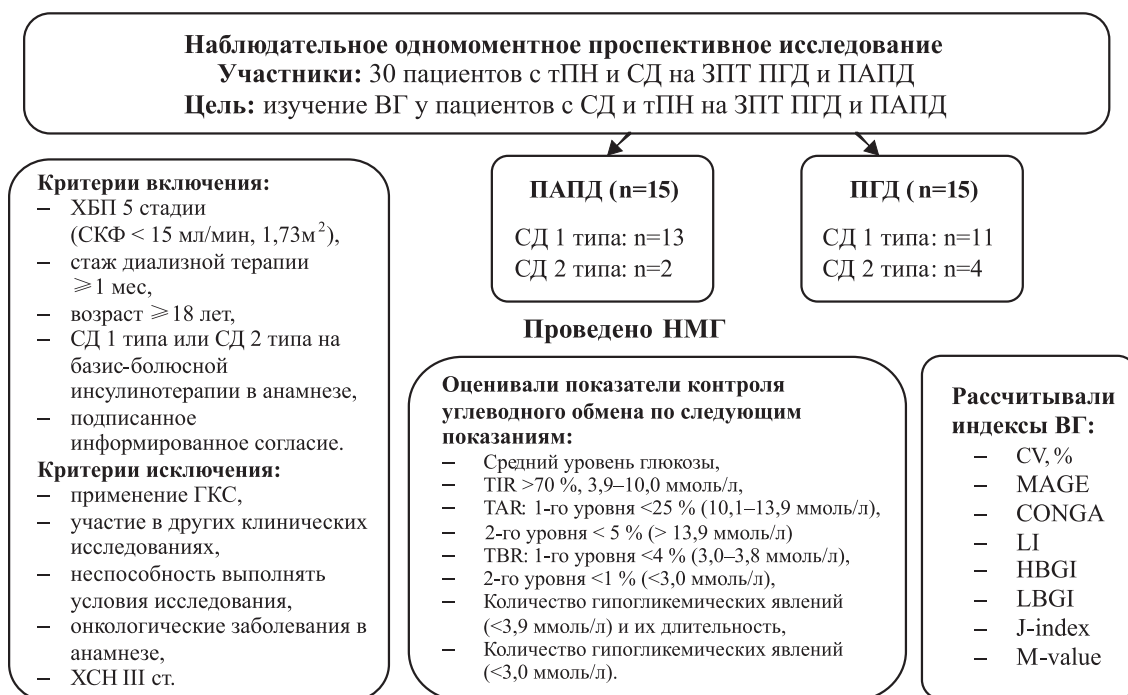


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Research design

тПН – терминальная хроническая почечная недостаточность, СД – сахарный диабет, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, ВГ (CV) – вариабельность гликемии, ХБП – хроническая почечная недостаточность, mean amplitude of glycaemic excursions: MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии, continuous overlapping net glycaemic action: CONGA – индекс длительного повышения гликемии, low blood glucose index: LBGI – индекс риска гипогликемии, high blood glucose index: HBGI – индекс риска гипергликемии, liability index: LI – индекс лабильности, значение M: M-value, J-index – индикатор качества контроля гликемии, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Целью исследования являлось изучение ВГ у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии, получающих ЗПТ методами программного гемодиализа (ПГД) и постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования:

Проводилось наблюдательное одномоментное проспективное исследование 27 пациентов с тПН, получающих ЗПТ методами ПГД и ПАПД, имеющих СД 1 типа и СД 2 типа (на базис-болюсной инсулинотерапии) в анамнезе на базе ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ» с июля 2022 г. по март 2023 г. (рис. 1).

### Объекты (участники) исследования:

Обследованы 27 пациентов с тПН с СД 1 типа и СД 2 типа (на базис-болюсной инсулинотерапии), получающие ЗПТ диализными методами лечения (14 – ПГД, 13 – ПАПД) в возрасте 24–76 лет, СД 1 типа имели 77,8% больных (n=21: ПГД–10, ПАПД–11), СД 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии – 22,2% (n=6: ПГД–4, ПАПД–2). Среднее значение длительности СД составило 23,6±8,17 года. Среднее значение возраста – 46,9±14,6 года,

доля мужчин – 37,00% (n=10), доля женщин – 63,0% (n=17). Медиана дней измерений составила 14,00 [12,50–14,00] сут, медиана длительности диализного стажа – 8,50 [2,00–39,00] мес.

### Критерии соответствия

Критериями включения в исследование являлись: наличие у пациента ХБП 5 стадии (СКФ < 15 мл/мин, 1,73 м<sup>2</sup>), стаж диализной терапии ≥ 1 месяца, возраст ≥ 18 лет, СД 1 типа или СД 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии в анамнезе, подписанное информированное согласие. Из исследования исключались пациенты, получавшие глюкокортикостероидную терапию, с онкологическими заболеваниями в анамнезе, с ХСН III ст., участвовавшие в других клинических исследованиях, неспособные выполнять условия исследования.

### Условия проведения:

Исследование проводилось в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ № 52 ДЗМ» в отделении дневного стационара гемодиализа и нефрологическом отделении №4 (перитонеального диализа). Процедуры ПГД выполнялись 3 раза в неделю по 4–4,5 ч, ПАПД – ежедневно в количестве 4 обменов.

### Продолжительность исследования:

Исследование длилось с июля 2022 г. по март 2023 г.

**Описание медицинского вмешательства:**

Общую группу составили 30 человек. Анализ данных проводился у 27 пациентов, у которых нахождение датчика в активном состоянии было не менее 70% и длительность не менее 6 дней, 3 пациента (2 – ПАПД, 1 – ПГД) не соответствовали данным критериям и были исключены из исследования. Выполнялось ФМГ с помощью системы «FreeStyle Libre» (Abbott Diabetes Care Ltd.) в течение 14 дней 20 пациентам, 11 дней – 6 пациентам, 8 дней – 1 пациенту.

Больным в условиях стационара сенсор устанавливался на заднюю поверхность плеча в подкожно-жировую клетчатку: на любую руку у получающих ПАПД и на противоположную руку от фистулы у пациентов на ПГД, проведено обучение по корректному использованию приложения «Freestyle Libre Link», технике измерения гликемии с помощью смартфона и даны разъяснения по коррекции гликемии, исходя из полученных данных ФМГ.

Оценивали следующие показатели ФМГ: средний уровень глюкозы, время в целевом диапазоне (time in range: TIR >70%, 3,9–10,0 ммоль/л), время выше целевого диапазона (time above range: TAR): 1-го уровня <25% (10,1–13,9 ммоль/л), 2-го уровня <5% (>13,9 ммоль/л), время ниже целевого диапазона (time below range: TBR): 1-го уровня <4% (3,0–3,8 ммоль/л), 2-го уровня <1% (<3,0 ммоль/л), количество гипогликемических явлений (<3,9 ммоль/л) и их длительность, количество гипогликемических событий (<3,0 ммоль/л).

Рассчитывали следующие показатели ВГ на основании 1337 измерений: коэффициент вариации (coefficient of variation: CV), средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycaemic excursions: MAGE), индекс длительного повышения гликемии (continuous overlapping net glycaemic action: CONGA), значение M: M-value, индикатор качества контроля гликемии (J-index), индекс риска гипогликемии (low blood glucose index: LBGi), индекс риска гипергликемии (high blood glucose index: HBGi), индекс лабильности (lability index: LI).

**Исходы исследования:****Основные исходы исследования:**

В исследуемых группах проводилась оценка показателей контроля углеводного обмена (УО) и ВГ, полученных с помощью ФМГ у пациентов с СД на ЗПТ в общей группе и в группах на ПГД и ПАПД. Исход: достижение целевых показателей контроля УО и ВГ.

**Дополнительные исходы исследования:**

Оценка внутригрупповой вариабельности ме-

дианы глюкозы в группах ПАПД, ПГД в диализные и недиализные дни, а также сравнение трёх первых и трёх последних дней в группах ПГД (недиализные дни, диализные дни, недиализные дни) и в группе ПАПД.

**Анализ в подгруппах**

Пациенты с СД (n=27) разделены на две группы в зависимости от вида получаемой ЗПТ.

Первая группа: получающие ЗПТ ПГД (n=14), из них мужчин – 56,7% (5 пациентов), женщин – 43,3% (9 пациентов). Медиана возраста составила 53,5 [34,3–62,0] лет, медиана диализного стажа – 16,0 [8,25–48,0] мес, среднее значение длительности СД – 24,8±7,67 года. Количество измерений в диализные дни (n=273) и недиализные дни (n=313).

**Вторая группа: получающие ЗПТ методом ПАПД (n=13)**, из них мужчин – 38,5% (5 пациентов), женщин – 61,5% (8 пациентов). Медиана возраста составила 40,0 [35,0–57,0] лет, медиана диализного стажа – 2,0 [2,0–10,0] мес, среднее значение длительности СД – 20,9±9,73 года.

**Методы регистрации исходов:**

НМГ проводилось с помощью портативной системы ФМГ («FreeStyle Libre», Abbott Diabetes Care Ltd.). Измерение уровня глюкозы с помощью сенсора, установленного на заднюю поверхность плеча, выполнялось самостоятельно пациентом при использовании приложения «FreeStyle LibreLink», предварительно установленного на личный смартфон пациента, поддерживающего функцию NFC. Удалённый доступ к отчётам пациентов по уровню глюкозы (ambulatory glucose profile: AGP) осуществлялся с помощью облачной системы «LibreView» через учётную запись врача с помощью приложения «LibreLink».

Оценка индексов ВГ проводилась с помощью Оксфордского калькулятора «EasyGV» (версия 9.0R2) [11]. Для построения графиков вариабельности медианы гликемии в группе ПГД использовались данные ежедневных графиков гликемии (по 12 точек ежедневно для каждого пациента), а для группы ПАПД – данные из обобщённого графика «Суточные профили».

**Статистический анализ:****Принципы расчета размера выборки**

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

**Методы статистического анализа данных**

Статистический анализ данных выполнен с применением пакета прикладных статистических программ «Jamovi 2.3.15.» («The jamovi project», <https://www.jamovi.org>). Для оценки характера распределения использован критерий Шапиро–

Уилка. При распределении, отличном от нормального, центральные тенденции количественных признаков представлены медианой и интерквартильным размахом  $Me [Q_1; Q_3]$ . При нормальном распределении количественного признака данные представлены в виде среднего  $\pm$  среднеквадратичное отклонение. Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для межгрупповых сравнений по количественным признакам применён U-критерий Mann–Whitney ввиду небольшой выборки, для межгрупповых сравнений по качественным признакам использован критерий  $\chi^2$ . Динамика изменения показателей в группах оценена с применением рангового дисперсионного анализа по Фридману. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

#### Этическая экспертиза:

Протокол исследования одобрен межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», выписка из протокола № 05-21 от 20.05.2021 г. Пациенты подписали добровольное согласие на использование их данных в научных целях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования:

Общую группу составили 30 человек. Анализ проводился с учётом данных 27 пациентов, так как 3 пациента (2 – ПАПД, 1 – ПГД) не достиг-

ли необходимого процента нахождения датчика в активном состоянии (70%) и количества дней измерений более 6.

### Основные исходы исследования:

В общей группе всего 23,3% (7 человек) достигли TIR >70%. Среднее значение TIR составило  $56,3 \pm 22,0\%$ , медиана TAR – 23,0% [8,0–55,0], среднее значение TAR 1-го уровня –  $19,1 \pm 14,8\%$ , медиана TAR 2-го уровня – 4,0% [0,0–18,5], медиана TBR – 9,0% [2,0–24,0], медиана TBR 1-го уровня – 4,0% [1,5–11,0], медиана TBR 2-го уровня – 5,0% [0,0–10,5], средняя глюкоза –  $8,18 \pm 2,57$  ммоль/л. Медиана частоты гипогликемических явлений составила 8,0 [3,25; 18,5] раз, а средняя продолжительность гипогликемий –  $163 \pm 104$  мин. Таким образом, в общей группе по медианам TAR и TBR 1-го уровня достигнуты целевые значения по верхней границы нормы. Недостижение TIR обусловлено преобладанием гипогликемических состояний, о чём свидетельствуют высокие показатели общего TBR (9,0%) и TBR 2-го уровня (5,0%).

В общей группе среднее значение CV составило  $38,5 \pm 9,6\%$ , при этом целевой CV <36% имели 33,3% пациентов, что свидетельствует о высокой ВГ у большинства больных на ЗПТ. В общей группе превышают установленные референсные диапазоны все индексы (табл. 1): CV, MAGE, CONGA, LI, LBGI, HBGI, J-index, M-value.

**При сравнительном исследовании групп ПГД и ПАПД** (количественные и качественные

Таблица 1 / Table 1

**Индексы ВГ в общей группе и подгруппах ЗПТ**  
**Indices of GV in the total group and in the subgroups of RRT**

| Показатель                      | Референсные значения индекса                                                                                                                                                      | Общая группа (n=27) | ПГД (n=14)       | ПАПД (n=13)      | p M-W (для групп ПАПД и ПГД) |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------------------|
| CV, %                           | < 36 %                                                                                                                                                                            | $38,5 \pm 9,6$      | $41,60 \pm 8,86$ | $35,20 \pm 9,57$ | 0,094                        |
| MAGE, ммоль/л                   | $1,4 \pm 0,7$<br>0,0–2,8<br>(у больных с СД >5)                                                                                                                                   | $6,04 \pm 2,37$     | $6,47 \pm 2,02$  | $5,56 \pm 2,70$  | 0,280                        |
| CONGA, ммоль/л                  | $1,1 \pm 0,4$<br>(3,6–5,5 – у больных с СД)                                                                                                                                       | $5,68 \pm 1,79$     | $5,36 \pm 1,88$  | $6,01 \pm 1,68$  | 0,402                        |
| LI                              | $0,4 \pm 2,2$                                                                                                                                                                     | $3,18 \pm 2,23$     | $3,57 \pm 1,88$  | $2,76 \pm 2,56$  | 0,220                        |
| LBGI                            | $3,1 \pm 1,9$<br>(0,0–6,9 – у больных с СД)                                                                                                                                       | $7,93 \pm 5,46$     | $10,1 \pm 5,71$  | $5,58 \pm 4,22$  | 0,025                        |
| HBGI                            | $0,2 \pm 3,8$<br>(0,0–7,7 – у больных с СД)                                                                                                                                       | $10,1 \pm 6,91$     | $11,0 \pm 7,02$  | $9,15 \pm 6,94$  | 0,550                        |
| J-index, (ммоль/л) <sup>2</sup> | 10–20 – (идеальный гликемический контроль);<br>20–29 – (хороший гликемический контроль);<br>30–39 (плохой гликемический контроль);<br>>40 – (очень плохой гликемический контроль) | $48,2 \pm 28,6$     | $48,2 \pm 28,9$  | $48,2 \pm 29,5$  | 0,905                        |
| M-value                         | $4,7 \pm 3,8$                                                                                                                                                                     | $19,6 \pm 11,7$     | $23,1 \pm 11,7$  | $15,8 \pm 10,7$  | 0,128                        |

Примечание. Референсные значения индекса представлены как среднее  $\pm$  SD у лиц без сахарного диабета, ВГ (GV) – вариабельность гликемии, ЗПТ (RRT) – заместительная почечная терапия, ПГД – программный гемодиализ, ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, CV – коэффициент вариации, MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии, CONGA – непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии, LBGI – индекс риска гипогликемии, HBGI – индекс риска гипергликемии, LI – индекс лабильности, M-value – M-значение, J – индекс.

Таблица 2 / Table 2

**Характеристика количественных показателей в группах ПГД и ПАПД**  
**Characterization of quantitative indicators in the PHD and CAPD groups**

| Показатель                             | Референсные значения индекса | Группа ПГД<br>n=14   | Группа ПАПД<br>n=13  | p     |
|----------------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Количество дней измерений              | –                            | 14,00 [11,80; 14,00] | 14,00 [14,00; 14,00] | 0,776 |
| Возраст, годы                          | –                            | 49,20±16,60          | 44,50±12,20          | 0,466 |
| Диализный стаж, мес                    | –                            | 16,00 [8,25; 48,00]  | 2,00 [2,00; 12,80]   | 0,065 |
| Средняя глюкоза, ммоль/л               | –                            | 8,04±2,68            | 8,32±2,56            | 0,739 |
| TAR, %                                 | < 25 %                       | 18,5 [11,3; 51,8]    | 24,0 [4,0; 55,0]     | 0,827 |
| TAR, % 1 уровня                        | < 25 %                       | 15,0 [11,0; 26,5]    | 20,0 [4,0; 32,0]     | 1,000 |
| TAR, % 2 уровня                        | < 5 %                        | 3,0 [1,25; 17,0]     | 5,0 [0,0; 19,0]      | 0,675 |
| TIR, %                                 | >70 %                        | 52,50±23,30          | 60,3±20,60           | 0,528 |
| TBR, %                                 | < 5 %                        | 15,50[5,50; 22,50]   | 3[1,00; 25,00]       | 0,174 |
| TBR % 1 уровня                         | < 4 %                        | 6,50[4,00; 10,00]    | 2[1,00; 11,00]       | 0,367 |
| TBR % 2 уровня                         | <1 %                         | 9[1,00; 12,00]       | 1[0,00; 5,00]        | 0,076 |
| Гипогликемические эпизоды, раз         | <3,9 ммоль/л                 | 15,6±12,3            | 7,54±7,75            | 0,080 |
| Гипогликемические эпизоды, раз         | <3,0 ммоль/л                 | 7,5 [1,25; 11,0]     | 2,0 [0,0; 5,0]       | 0,102 |
| Средняя длительность гипогликемий, мин | –                            | 185±76,9             | 166±129              | 0,199 |

Примечание. ПГД (PHD) – программный гемодиализ, ПАПД (CAPD) – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, TAR – время выше целевого диапазона, TIR – время в целевом диапазоне, TBR – время ниже целевого диапазона.

характеристики групп представлены в табл. 2 и табл. 3): среднее значение CV на ПГД было несколько выше, чем на ПАПД (41,6±8,86% и 35,2±9,57%, p=0,094) (см. табл. 1), CV<36% имели в группе ПГД 14,8% (4 человека) и в группе ПАПД 18,5% (5 человек), p=0,586. Группы статистически не различались по значениям TIR (p=0,528), TAR (p=0,827) и TBR (p=0,174). Не выявлено достоверных различий (p=0,580) по

проценту пациентов, достигших целевого значения TIR: в группе ПГД – 11,1% (n=3) и в группе ПАПД – 14,8% (n=4). У пациентов на ПГД частота гипогликемических явлений (<3,9 ммоль/л) выше в два раза (p=0,080), чем в группе ПАПД, и средняя длительность гипогликемий в минутах больше, чем в группе ПАПД (185±76,9 и 166±129), также без статистически значимых различий (p=0,199). Медина количества гипогликемических событий <3,0 ммоль/л выше в группе ПГД – 7,5 [1,25, 11,0] раза и ПАПД – 2,0 [0,0, 5,0] раза, p=0,102. В общей группе гликемия <3,9 ммоль/л выявлена у 89,9% (24 человека): ПГД 48,1% и ПАПД 40,7% (p=0,496), при этом у 19 (70,4%) из 24 человек зафиксирована гликемия <3,0 ммоль/л: ПГД 44,1% и ПАПД 25,9%, p=0,070.

Таблица 3 / Table 3

**Характеристика качественных показателей в группах ПГД и ПАПД**  
**Characterization of qualitative indicators in the PHD and CAPD groups**

| Показатель, n/%                            | Группа ПГД<br>(n/%)<br>n=14 | Группа ПАПД<br>(n/%)<br>n=13 | p     |
|--------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
| Мужчины                                    | 5/35,7                      | 5/38,5                       | 0,883 |
| Женщины                                    | 9/64,3                      | 8/61,5                       | 0,883 |
| Достижение целевых значений TAR            | 9/33,3                      | 7/25,9                       | 0,581 |
| Достижение целевых значений TIR            | 3/11,1                      | 4/14,8                       | 0,580 |
| Достижение целевых значений TBR            | 3/11,1                      | 7/25,9                       | 0,081 |
| Достижение целевого значения CV            | 4/14,8                      | 5/18,5                       | 0,586 |
| Число пациентов с гликемией <3,9 ммоль/л   | 13/48,1                     | 11/40,7                      | 0,496 |
| Число пациентов с гликемией <3,0 ммоль/л   | 12/44,1                     | 7/25,9                       | 0,070 |
| Число пациентов с гликемией > 10,1 ммоль/л | 13/48,1                     | 12/44,4                      | 0,957 |
| Число пациентов с гликемией >13,9 ммоль/л  | 11/40,7                     | 8/29,6                       | 0,333 |

Примечание. ПГД (PHD) – программный гемодиализ, ПАПД (CAPD) – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, TAR – время выше целевого диапазона, TIR – время в целевом диапазоне, TBR – время ниже целевого диапазона, CV – вариабельность гликемии.

При сравнительном исследовании групп ПГД и ПАПД по индексам ВГ (см. табл. 1) выявлена статистически значимая разница по LBGI (p=0,025) с высоким риском гипогликемии в группе ПГД (10,1±5,71 и 5,58±4,22). Остальные значения индексов превышают референсные значения без статистически значимой разницы.

**Дополнительные исходы исследования**  
**Сравнительное исследование группы ПГД в диализный и недиализный день**

В группе ПГД в диализные дни медиана среднего значения гликемии ниже, чем в недиализные дни (6,80 [6,36; 8,17] ммоль/л) и (7,83[6,67; 9,47] ммоль/л), p=0,006. Зафиксирована тенденция к большему количеству гипогликемических событий (< 3,0 ммоль/л) в диализные дни (7,64±6,20 раза и 7,21±6,12 раз), p=0,362.

Выявлена значимая внутригрупповая динамика

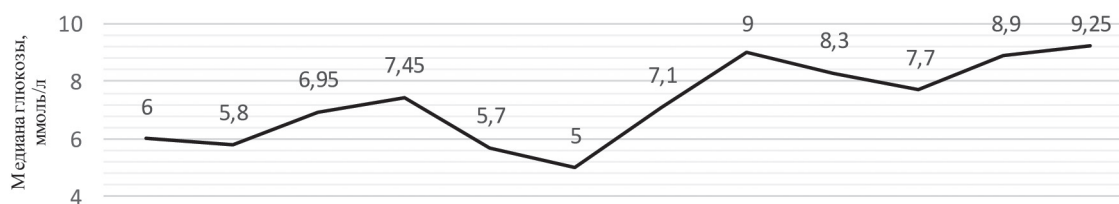


График 1. Вариабельность медианы глюкозы у пациентов с СД на ПГД в диализный день (p=0,005).

Graphic 1. Variability of median glucose in patients with DM on PHD on dialysis day (p=0,005).

Примечание: СД (DM) – сахарный диабет, ПГД (PHD) – программный гемодиализ.

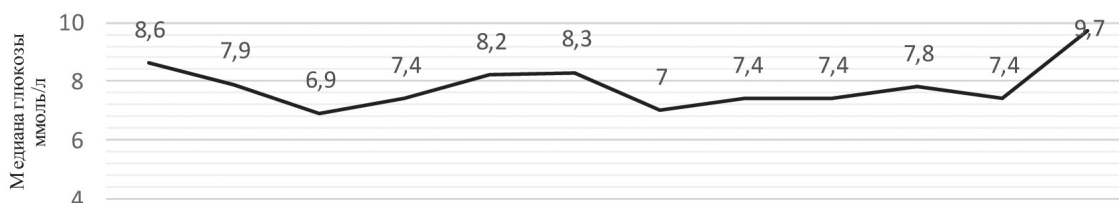


График 2. Вариабельность медианы глюкозы у пациентов с СД на ПАПД (p=0,006).

Graphic 2. Variability of median glucose in patients with DM on CAPD (p=0,006).

Примечание: СД (DM) – сахарный диабет, ПАПД (CAPD) – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

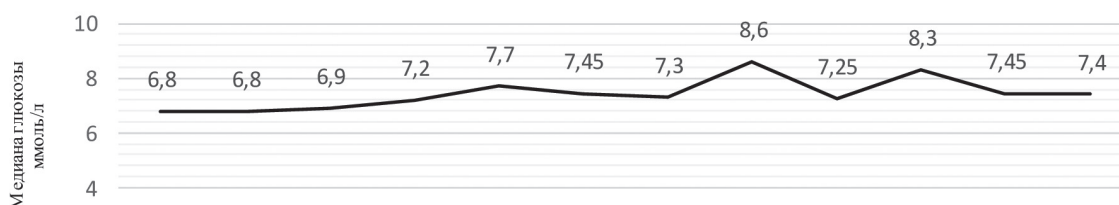


График 3. Вариабельность медианы глюкозы у пациентов с СД на ПГД в недиализный день (p=0,514).

Graphic 3. Variability of median glucose in patients with DM on PHD on non-dialysis day (p=0,514).

Примечание: СД (DM) – сахарный диабет, ПГД (PHD) – программный гемодиализ.

ка медианы глюкозы как в группе ПГД в диализные дни (p Friedman = 0,005) (график 1), так и в группе ПАПД (p Friedman = 0,006) (график 2).

Во время процедуры ПГД отмечается снижение медианы глюкозы ко 2-му часу от начала процедуры (1-я критическая точка – 5,7 ммоль/л) с пиком снижения медианы гликемии к 4-му часу от начала ПГД (2-я критическая точка – 5,0 ммоль/л). Так, у 57,1% (8 человек) зафиксирована гликемия <3,9 ммоль/л во 2-й критической точке (4-й час от начала ПГД), из них 35,7% (5 человек) имели гликемию <3,0 ммоль/л. Рикошетное повышение медианы глюкозы фиксируется через 2 ч после окончания ПГД (7,1 ммоль/л) с дальнейшим повышением медианы уровня гликемии к концу диализного дня (9,25 ммоль/л), при этом Δ медианы гликемии составила 4,25 ммоль/л.

В группе ПАПД вариабельность медианы гликемии однородная, без резких пиков гипер- и гипогликемий. Самое низкое значение медианы гликемии (6,9 ммоль/л) зафиксировано через 2 ч после 1-го обмена, самое высокое значение медианы гликемии (9,7 ммоль/л) – в конце диализного дня, Δ медианы гликемии – 2,8 ммоль/л.

В группе ПГД в недиализный день (график 3) отмечаются два пика гипергликемии (медиана глюкозы – 8,6 ммоль/л и 8,3 ммоль/л), с максимальным снижением до 6,8 ммоль/л, без статистически значимой разницы (p Friedman=0,514), Δ медианы гликемии – 1,8 ммоль/л.

При сравнительной оценке в первые три дня ПГД (недиализный день, диализный день, недиализный день) в сравнении с тремя последними днями ПГД (недиализный день, диализный день, недиализный день) выявлены статистически значимые (p=0,002) более высокие показатели медианы глюкозы (7,4 ммоль/л и 6,0 ммоль/л). В группе ПАПД также выявлены статистически значимые (p=0,022) более высокие значения медианы глюкозы (8,55 ммоль/л и 8,00 ммоль/л) в первые три дня мониторинга гликемии. Данный факт может объясняться возможностью лучшего контроля гликемии на фоне использования ФМГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Не имеют целевого показателя TIR 76,7% пациентов на ЗПТ, и у 67,7% зафиксирована высо-

кая ВГ по данным CV. Все изучаемые индексы ВГ находились выше референсных значений. У пациентов на ПГД большая вероятность развития гипогликемических состояний с критической точкой – 4-й час от начала процедуры в диализные дни. Пациенты на ПАПД имеют меньшую амплитуду колебаний показателей контроля УО и ВГ. ФМГ улучшает показатели УО независимо от вида ЗПТ.

#### **Обсуждение основного результата исследования**

В выполненном оригинальном исследовании проведена оценка показателей УО и ВГ у пациентов с СД, получающих ЗПТ, с использованием ФМГ, а также сравнение показателей между группами на различных видах ЗПТ.

На сегодня в зарубежной литературе имеются незначительное количество работ, посвящённых изучению ВГ с помощью ФМГ у пациентов на ГД. Так, R.S. Javherani et al. сравнили гликемические профили 10 пациентов с СД 2 типа на ГД в диализные и недиализные дни с помощью ФМГ [12]. Авторы выявили статистически более низкие ( $p=0,013$ ) значения среднего уровня глюкозы в диализные дни в сравнении с недиализными днями ( $95\pm 12,7$  мг/дл и  $194\pm 76,8$  мг/дл) и снижение показателей среднего значения гликемии во время процедуры ГД с дальнейшей гипергликемией в постдиализный период. Аналогичные данные получены нами в оценке медианы среднего значения глюкозы в диализные ( $6,80$  [6,36; 8,17] ммоль/л) и недиализные ( $7,83$  [6,67; 9,47] ммоль/л) дни в группе ПГД ( $p=0,006$ ). Критические точки снижения показателей медианы глюкозы фиксируются через 2 и 4 ч от начала ПГД, что требует обязательной коррекции гликемии путём изменения дозы инсулина и дополнительного употребления легкоусвояемых углеводов. Так, E. Blaine et al. в систематическом обзоре по коррекции доз инсулинотерапии у пациентов на ГД и ПД выявили, что рекомендация по снижению дозы инсулина на 25% в диализный день на ГД с целью предотвращения гипогликемии является самой частой, однако, вопрос о проценте уменьшения дозы инсулина остаётся дискуссионным [13]. В оригинальном исследовании у 37 пациентов с СД на ГД M. Divani et al. оценивали ВГ с помощью НМГ (Medtronic Diabetes) с расчётом CV, TIR, TAR, TBR и оценкой различий показателей ВГ в диализные и недиализные дни. [14]. Авторы доказали, что в диализные дни значение CV ( $39,2\pm 17,3\%$  и  $32,0\pm 7,8\%$ ,  $p<0,001$ ) и TBR ( $<3,9$  ммоль/л (медиана):  $5,6\%$  (0, 25,8) и  $2,8\%$  (0, 17,9) выше, чем в недиализные дни, TIR  $>50\%$  имели 26 человек из 37, а в нашем исследовании в группе ПГД – TIR

$> 70\%$  достигли лишь 3 человека из 14. Показатели среднего значения CV ( $41,60\pm 8,86\%$ ), медианы TAR ( $18,50\%$  [11,30; 51,80]), TBR ( $15,5\%$  [5,50; 22,50]) превышают данные, полученные в исследовании M. Divani et al (CV –  $29,5\pm 6,5\%$ , TAR –  $9,2\%$  [0, 52,1], TBR –  $3,6\%$  [0, 65,8]), что возможно связано с более продолжительным сроком мониторинга гликемии в нашем исследовании (14 дней и 7 дней).

Известно, что гипогликемические эпизоды, возникающие во время сеанса ПГД, обусловлены потерей глюкозы из-за диффузии молекул через диализирующую мембрану [15], а гипергликемические постдиализные события возникают на фоне контринсулярной выработки гормонов из-за диализной гипогликемии [16].

Нами продемонстрировано, что пациенты на ПАПД имеют меньший риск гипогликемии, более плоский гликемический профиль с тенденцией к гипергликемии. Гипергликемические события в данной когорте пациентов обусловлены ухудшением транспортного состояния брюшины, выступающей в роли диализирующей мембраны, а также процентным содержанием глюкозы в диализирующем растворе [17] (в нашем исследовании пациенты получали растворы с  $1,36\%$  и  $2,27\%$  содержанием глюкозы).

#### **Ограничения исследования**

Ограничения в нашем исследовании представлены малой выборкой пациентов ( $n=27$ ), а также неоднородностью групп по типу СД (с преобладанием СД 1 типа). Отсутствие референсных значений для интерпретации индексов ВГ у больных с СД на ЗПТ затрудняет описание данной группы пациентов.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Больные с СД на ЗПТ имеют высокую ВГ, низкий процент достижения TIR за счёт высокого риска гипогликемических состояний у пациентов на ПГД. Критической точкой снижения гликемии является глюкоза через 4 ч после начала сеанса ПГД, что необходимо учитывать в реальной клинической практике. Пациенты на ПАПД имеют меньший риск гипогликемии. Установка ФМГ позволяет улучшать показатели контроля гликемии у больных с СД на ЗПТ.

#### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES**

1. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385(9981):1975–1982. doi:10.1016/S0140-6736(14)61601-9
2. Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томили-на НА. Заместительная почечная терапия хронической болезни

почек 5 стадии в Российской Федерации 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ* 2022;24(4):555–565. doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-555-565

Andrusev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016–2020. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists “Russian Dialysis Society”. *Nephrology and Dialysis* 2022; 24(4):555–565. (In Russ). doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-555-565

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: <https://doi.org/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: <https://doi.org/10.14341/DM1303>

4. Shi C, Liu S, Yu HF, Han B. Glycemic variability and all-cause mortality in patients with diabetes receiving hemodialysis: A prospective cohort study. *J Diabetes Complications* 2020;34(4):107549. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107549

5. Afghahi H, Nasic S, Peters B et al. Long-term glycemic variability and the risk of mortality in diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *PLoS One* 2022;17(1):e0262880. Published 2022 Jan 25. doi:10.1371/journal.pone.0262880

6. Joubert M, Fourmy C, Henri P et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in dialysis patients with diabetes: the DIALYDIAB pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107(3):348–354. doi:10.1016/j.diabres.2015.01.026

7. Mambelli E, Cristino S, Mosconi G et al. Flash Glucose Monitoring to Assess Glycemic Control and Variability in Hemodialysis Patients: The GIOTTO Study. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:617891. Published 2021 Jul 30. doi:10.3389/fmed.2021.617891

8. Abe M, Matsuoka T, Kawamoto S et al. Toward Revision of the ‘Best Practice for Diabetic Patients on Hemodialysis 2012’. *Kidney and Dialysis* 2022; 2(4):495–511. <https://doi.org/10.3390/kidneydial2040045>

9. Diabetes UK. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP) Clinical Guideline Management of adults with diabetes on dialysis [Internet]. 2022. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <http://www.diabetes.org.uk/joint-british-diabetes-society>

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5S):S1–S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008

11. Glycaemic variability calculator: EasyGv (2019) Oxford University Innovation [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. Available from: <http://innovation.ox.ac.uk/licence-details/glycaemic-variability-calculator-easygv/>

12. Javherani RS, Purandare VB, Bhatt AA et al. Flash Glucose Monitoring in Subjects with Diabetes on Hemodialysis: A Pilot Study. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22(6):848–851. doi:10.4103/ijem.IJEM\_520\_18

13. Blaine E, Tumlinson R, Colvin M, et al. Systematic literature review of insulin dose adjustments when initiating hemodialysis or peritoneal dialysis. *Pharmacotherapy* 2022;42(2):177–187. doi:10.1002/phar.2659

14. Divani M, Georgianos PI, Didangelos T et al. Assessment of Hyperglycemia, Hypoglycemia and Inter-Day Glucose Variability Using Continuous Glucose Monitoring among Diabetic Patients on Chronic Hemodialysis. *J Clin Med* 2021;10(18):4116. Published 2021 Sep 12. doi:10.3390/jcm10184116

15. Takahashi A, Kubota T, Shibahara N et al. The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004;62(5):362–368. doi:10.5414/cnp62362

16. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypogly-

caemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(5):302–313. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.38>

17. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):1041–1048. doi:10.2215/CJN.08921010

#### Сведения об авторах:

Проф. Маркова Татьяна Николаевна, доц., д-р мед. наук 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, строение 1. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра эндокринологии и диабетологии. Тел.: 8 (495) 304-30-39; E-mail: [markovatn18@yandex.ru](mailto:markovatn18@yandex.ru). ORCID: 0000-0002-8798-887X

Аспирант Яворская Виктория Олеговна 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, строение 1. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра эндокринологии и диабетологии. Тел.: 8 (495) 304-30-39; E-mail: [victoria.tsuprova@gmail.com](mailto:victoria.tsuprova@gmail.com). ORCID: 0000-0001-8062-7847

Ушакова Анжела Ильинична 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, отделение дневного стационара гемодиализа, заведующая отделением. Тел.: 8 (499) 196-39-91; E-mail: [anzhela\\_52@inbox.ru](mailto:anzhela_52@inbox.ru) ORCID: 0000-0002-3959-6281

Бердинский Виталий Андреевич 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, отделение нефрологическое №4 (перитонеального диализа), заведующий отделением. Тел.: 8 (499) 196-31-22, E-mail: [vitaly.berdinsky@yandex.ru](mailto:vitaly.berdinsky@yandex.ru). ORCID: 0000-0001-5966-0415

Ибрагимова Тамила Вахаевна 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, отделение нефрологическое №4 (перитонеального диализа), врач-нефролог. Тел.: 8 (499) 196-31-22, E-mail: [alimat1281@gmail.com](mailto:alimat1281@gmail.com). ORCID: 0009-0007-0406-9522

Кумахова Ляна Александровна 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, отделение нефрологическое №4 (перитонеального диализа), врач-нефролог. Тел.: 8 (499) 196-31-22, E-mail: [Kumakhova3108@gmail.com](mailto:Kumakhova3108@gmail.com). ORCID: 0009-0000-0954-0677

Орлова Алёна Дмитриевна 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, отделение дневного стационара гемодиализа, врач-нефролог. Тел.: 8 (499) 196-39-91, E-mail: [DOC.alena.orlova@mail.ru](mailto:DOC.alena.orlova@mail.ru). ORCID: 0009-0000-5428-3649

Ординатор Марков Александр Дмитриевич 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, строение 1. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра эндокринологии и диабетологии. Тел.: 8 (495) 304-30-39; E-mail: [markov255a@gmail.com](mailto:markov255a@gmail.com). ORCID: 0009-0004-1708-421X

Врач-нефролог Усатюк Сергей Сергеевич  
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы, 2-е нефрологическое отделение, заведующий. Тел.: 8 (499) 196-17-84, E-mail: usatuk-doc@mail.com. ORCID: 0000-0002-8742-3860

#### About the authors:

Prof. Tatyana N. Markova MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya St., 20, build 1. A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of Endocrinology and Diabetology. Phone: 8 (495) 304-30-39; E-mail: markovtn18@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8798-887X

Victoria O. Yavorskaya MD  
Affiliations: 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya St., 20, build 1. A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of Endocrinology and Diabetology. Phone: 8 (495) 304-30-39; E-mail: victoria.tsuprova@gmail.ru. ORCID: 0000-0001-8062-7847

Anzhela I. Ushakova MD  
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pehotnaya St., 3. Moscow City Clinical Hospital №52 of Moscow Healthcare Department, Hemodialysis Department. Phone: 8 (499) 196-39-91; E-mail: anzhela\_52@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-3959-6281

Vitaly A. Berdinsky MD  
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pekhonnaya St., 3. Moscow City Clinical Hospital №52 of Moscow Healthcare Department, Department of Peritoneal Dialysis. Phone: 8 (499) 196-31-22. E-mail: vitaly.berdinsky@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5966-0415

Tamila V. Ibragimova MD  
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pekhonnaya St., 3. Moscow City Clinical Hospital №52 of Moscow Healthcare Department, Department of Peritoneal Dialysis. Phone: 8 (499) 196-31-22; E-mail: alimat1281@gmail.com. ORCID: 0009-0007-0406-9522.

Lyana A. Kumakhova MD  
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pekhonnaya St., 3. Moscow City Clinical Hospital №52 of Moscow Healthcare Department, Department of Peritoneal Dialysis. Phone: 8 (499) 196-31-22; E-mail: Kumakhova3108@gmail.com. ORCID: 0009-0000-0954-0677

Alyona D. Orlova MD  
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pehotnaya St., 3. Moscow City Clinical Hospital №52 of Moscow Healthcare Department, Hemodialysis Department. Phone: 8 (499) 196-39-91; E-mail: DOC.alena.orlova@mail.ru. ORCID: 0009-0000-5428-3649

Resident Alexander D. Markov MD  
Affiliations: 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya St., 20, build 1. A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Department of Endocrinology and Diabetology, resident. Phone: 8 (495) 304-30-39; E-mail: markov255a@gmail.ru. ORCID: 0009-0004-1708-421X

Sergei S. Usatiuk MD  
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pekhonnaya St., 3. Moscow City Clinical Hospital №52 of Moscow Healthcare Department, Second Nephrology Department. Phone: 8 (499) 196-17-84; E-mail: usatuk-doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8742-3860

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

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

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

Статья поступила в редакцию 08.09.2023;  
одобрена после рецензирования 25.11.2023;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 08.09.2023;  
approved after reviewing 25.11.2023;  
accepted for publication 19.01.2024

© Т.А. Гаркуша, Е.С. Столяревич, В.А. Хоржевский, С.В. Ивлиев, М.А. Фирсов, 2024  
УДК 616.611 : 616.61-006

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-90-95  
EDN: SIXPKQ

## АНАЛИЗ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПОЧЕК

Татьяна Андреевна Гаркуша<sup>1</sup>✉, Екатерина Сергеевна Столяревич<sup>2</sup>,  
Владимир Алексеевич Хоржевский<sup>3</sup>, Сергей Викторович Ивлиев<sup>4</sup>,  
Михаил Анатольевич Фирсов<sup>5</sup>

<sup>1,3,4,5</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия;

<sup>1,3</sup> Красноярское краевое патологоанатомическое бюро, г. Красноярск, Россия;

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Городская клиническая больница №52 ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>4,5</sup> Краевая клиническая больница, г. Красноярск, Россия

<sup>1</sup> SappiraDracula@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

<sup>2</sup> stolyarevich@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

<sup>3</sup> vladpatholog@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

<sup>4</sup> sergivl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0606-872X>

<sup>5</sup> firsma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Злокачественные новообразования, в том числе почек, широко распространены в мире. Основным методом лечения опухолей почек является оперативное вмешательство, одним из его вариантов является нефрэктомия. Злокачественные опухоли различных локализаций могут приводить к разнообразным поражениям почек. Гломерулопатии различного генеза часто протекают бессимптомно, в связи с чем пациенты не обращаются за медицинской помощью. Для диагностики гломерулопатий необходима оценка морфологических изменений с постановкой реакции иммунофлюоресценции и проведением электронной микроскопии. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** провести анализ клинических проявлений, частоты и структуры гломерулопатий при новообразованиях почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 141 пациент. Пациентам была выполнена нефрэктомия, определены суточная потеря белка, количество измененных эритроцитов в моче, уровень креатинина сыворотки крови, рассчитана скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Морфологическая оценка образцов включала в себя реакцию иммунофлюоресценции и электронную микроскопию. Для оценки статистической значимости взаимосвязи между переменными вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs). Полученные результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гломерулопатии были выявлены у 41,8% пациентов. В 10,6% случаев наблюдались гломерулонефриты, и у 31,2% пациентов была выявлена диабетическая нефропатия. До проведения нефрэктомии протеинурия была выше у пациентов с гломерулонефритами, после проведения оперативного лечения отличий уровня протеинурии не было. До проведения нефрэктомии не было значимых различий рСКФ, после операции показатель был выше у пациентов без гломерулярной патологии. Через год имелось значительное снижение рСКФ у пациентов с гломерулопатиями. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При исследовании операционного материала морфологу следует проводить оценку и изменений в ткани почки вне опухоли. Целесообразно совместное ведение пациента онкологом и нефрологом.

**Ключевые слова:** опухоль, гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, скорость клубочковой фильтрации

**Для цитирования:** Гаркуша Т.А., Столяревич Е.С., Хоржевский В.А., Ивлиев С.В., Фирсов М.А. Анализ гломерулопатий при новообразованиях почек. *Нефрология* 2024;28(1):90-95. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-90-95. EDN: SIXPKQ

## ANALYSIS OF GLOMERULOPATHIES IN KIDNEY NEOPLASMS

Tatyana A. Garkusha<sup>1</sup>✉, Ekaterina S. Stolyarevich<sup>2</sup>, Vladimir A. Khorzhevskii<sup>3</sup>,  
Sergey V. Ivliev<sup>4</sup>, Mikhail A. Firsov<sup>5</sup>

<sup>1,3,4,5</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>1,3</sup> Krasnoyarsk Regional Pathology Bureau, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup> Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> City Clinical Hospital №.52, Moscow, Russia;

<sup>4,5</sup> Regional Clinical Hospital Krasnoyarsk, Russia

<sup>1</sup> SappiraDracula@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3343-6973>

<sup>2</sup> stolyarevich@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

<sup>3</sup> vladpatholog@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9196-7246>

<sup>4</sup> sergivl@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0606-872X>

<sup>5</sup> firsma@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0887-0081>

## ABSTRACT

**BACKGROUND.** Malignant neoplasms, including those of the kidneys, are widespread in the world. The main treatment for kidney tumors is surgery, one of its options is nephrectomy. Malignant tumors of various localizations can lead to a variety of kidney damage. Glomerulopathies of various origins are often asymptomatic, and therefore, patients do not seek medical help. For the diagnosis of glomerulopathies, it is necessary to assess morphological changes with the formulation of an immunofluorescence reaction and electron microscopy. **THE AIM:** to analyze the clinical manifestations, frequency and structure of glomerulopathies in kidney neoplasms. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 141 patients. The patients underwent nephrectomy, the daily protein loss, the number of altered erythrocytes in the urine, the level of creatinine in the blood serum were determined, and the glomerular filtration rate (CKD-EPI) was calculated. Morphological evaluation of samples included immunofluorescence reaction and electron microscopy. To assess the statistical significance of the relationship between variables, Spearman's nonparametric rank correlation coefficient (Rs) was calculated. The results obtained were considered significant at  $p < 0.05$ . **RESULTS.** Glomerulopathies were detected in 41.8% of patients. Glomerulonephritis was observed in 10.6% of cases and diabetic nephropathy was detected in 31.2% of patients. Prior to nephrectomy, proteinuria was higher in patients with glomerulonephritis; after surgical treatment, there were no differences in the level of proteinuria. Before nephrectomy, there were no significant differences in glomerular filtration rate; after surgery, glomerular filtration rate was higher in patients without glomerular pathology. After one year, there was a significant decrease in glomerular filtration rate in patients with glomerulopathies. **CONCLUSION.** When examining the surgical material, the morphologist should also evaluate changes in the kidney tissue outside the tumor. It is advisable to jointly manage the patient by an oncologist and a nephrologist

**Keywords:** tumor, glomerulonephritis, diabetic nephropathy, glomerular filtration rate

**For citation:** Garkusha T.A., Stolyarevich E.S., Khorzhevskii V.A., Ivliev S.V., Firsov M.A. Analysis of glomerulopathies in kidney neoplasms. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):90-95. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-90-95. EDN: SIXPKQ

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) широко распространены в мире и входят в первую тройку причин смертности. ЗНО почки занимают 9–10-е место среди злокачественных опухолей. Наиболее частым новообразованием почки является светлоклеточная почечно-клеточная карцинома. Реже встречаются папиллярная и хромофобная почечно-клеточные карциномы, уротелиальная карцинома почечной лоханки и мочеточника. Из доброкачественных новообразований преобладают онкоцитомы почки и ангиомиолипома [1, 2]. Основным методом лечения опухолей почки является оперативное вмешательство, один из вариантов которого – нефрэктомия [2]. Злокачественные опухоли различной локализации могут приводить к различным поражениям почек, что может в дальнейшем влиять на качество жизни пациента и ограничивать возможности химиотерапии [3–4]. Вместе с тем, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) имеется повышенный риск развития злокачественных новообразований [3, 5, 6]. Основываясь на этих сложных и неоднозначных взаимосвязях, в настоящее время выделился особый раздел – онконефрология. При опухолях почек гломерулопатии (ГП) могут быть первичными, паранеопластическими, а также обусловленными нарушением углеводного обмена с развитием микроангиопатии [7]. Паранеопластический синдром включает клинические проявления, непосредственно не связанные с опухлевой массой, но обусловленные секрецией продуктов опухолевых клеток [3, 8–10]. Таким образом, секреция опухолевыми клетками гормонов, цито-

кинов, факторов роста, антигенов опухоли может приводить к развитию паранеопластических ГП [3, 8–19]. По имеющимся литературным данным, паранеопластические ГП развиваются у 2–15% пациентов со злокачественными новообразованиями [3, 5, 8]. Однако ранее проведенные исследования, посвященные распространенности паранеопластических ГП, основывались на результатах аутопсийных исследований. Независимо от этиологии ГП характеризуются двусторонним поражением и часто протекают бессимптомно или малосимптомно. Подобное течение обуславливает редкое обращение пациентов за медицинской помощью по поводу заболевания. Длительно протекающие гломерулярные поражения зачастую приводят к нефросклерозу с необходимостью проведения заместительной почечной терапии или трансплантации почки. Для достоверной диагностики ГП требуется направленная оценка морфологических изменений почечной ткани. В случаях, когда ГП не была диагностирована после выполнения нефрэктомии, требуется выполнение нефробиопсии. Однако одним из возможных осложнений нефробиопсии является кровотечение, что затрудняет ее выполнение при наличии единственной оставшейся почки. Таким образом, пациент оказывается в «серой зоне» с наличием нефротического или нефритического синдрома без возможности диагностики конкретной нозологии, что может приводить к неправильной терапии имеющегося почечного заболевания. Следует учитывать, что паранеопластические и первичные ГП не имеют морфологических отличий. Для их отличия в 2013 году были предложены критерии паранео-

пластического синдрома: зависимость во времени ГП и злокачественного новообразования, отсутствие явной этиологической причины при заболевании почек, разрешение заболевания почек при удалении опухоли, обострение ГП связано с рецидивом злокачественной опухоли [8].

Цель исследования: провести анализ клинических проявлений, частоты и структуры ГП при новообразованиях почек.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 141 пациент с новообразованиями почки, из них 82 мужчины и 59 женщин, которым была выполнена нефрэктомия за период 9 мес. Возраст пациентов находился в диапазоне от 24 до 85 лет, медиана – 63 (57;69) года. Все процедуры, выполненные в исследовании, соответствуют стандартам этического комитета организации, Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям. От каждого пациента, включенного в исследование, получено добровольное информированное согласие. У каждого пациента диагноз опухоли был верифицирован морфологически согласно международной классификации опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов. В табл. 1 представлена структура опухолей у пациентов.

Для гистологического исследования, проведения реакции иммунофлюоресценции и просвечивающей электронной микроскопии материал забирался из участков паренхимы почки без узловых образований, расположенных на расстоянии не менее 4 см от границы роста опухоли. Гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, Конго-красным, проводились постановка ШИК (PAS)-реакции, импрегнирование срезов метенамином серебром и трихромная окраска по Массону. Реакция иммунофлюоресценции выполнена с применением антител к IgM – «FITC

clone: poly» (DBS), «IgA– FITC clone: poly» (DBS), «IgG –FITC clone: poly» (DBS), «C1q – FITC clone: poly» (DBS), «C3c – FITC clone: poly» (DBS), «Kappa light chain – FITC, clone: poly» (DBS) и «Lambda light chain – FITC, clone: poly» (DBS). Оценка препаратов проводилась с применением флюоресцентного микроскопа «Zeiss Axio Imager Z2» (Германия). Фиксация и проводка материала для электронной микроскопии проводилась по стандартной методике с контрастированием срезов цитратом свинца 0,1%. Электронно-микроскопическое исследование образцов проводилось с применением просвечивающего электронного микроскопа «Zeiss Libra 120PLUS» (Германия) в режиме ТЕМ при различных увеличениях и выполнением картирования изображения для формирования обзорных снимков. Оценка подлежали снимки, полученные камерой «TRS Dualspeed 220 V 50–60 Hz, SN 441/13». Морфометрический анализ получаемых изображений выполнялся с применением программного обеспечения «Olympus iTEM».

Оценка лабораторных показателей проводилась до проведения оперативного лечения, через 3 дня, 3 мес, полгода и год после операции. Оценивались такие параметры, как уровень белка в моче, наличие и количество измененных эритроцитов в моче, расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (рСКФ).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при асимметричном распределении признака оценивали по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни, бинарных переменных – с помощью  $\chi^2$ -критерия. Для оценки статистической значимости взаимосвязи между переменными вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs). Для определения пороговых значений отдельных показателей проводили ROC-анализ. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (отсутствие различий и влияний) принимали равным 0,05. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 10.0» («StatSoft, Inc», США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Гломерулярная патология выявлена у 59 пациентов из 141, что составило 41,8%. Из них

Таблица 1 / Table 1

#### Структура опухолей почек у пациентов Structure of kidney tumors in patients

|                                                                |             |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| Светлоклеточная карцинома                                      | 106 (75,2%) |
| Хромофобная карцинома                                          | 6 (4,3%)    |
| Папиллярная карцинома                                          | 5 (3,5%)    |
| Инвазивная уротелиальная карцинома                             | 7 (5%)      |
| Неинвазивная уротелиальная карцинома                           | 1 (0,7%)    |
| Ангиомиолипома                                                 | 6 (4,3%)    |
| Онкоцитома                                                     | 5 (3,5%)    |
| Карцинома из собирательных трубочек                            | 1 (0,7%)    |
| Неклассифицируемая почечно-клеточная карцинома                 | 1 (0,7%)    |
| Плоскоклеточная карцинома                                      | 2 (1,4%)    |
| Эозинофильная солидная и кистозная почечно-клеточная карцинома | 1 (0,7%)    |

Таблица 2 / Table 2

**Структура гломерулонефритов у пациентов с опухолью почки****Structure of glomerulonephritis in patients with kidney tumor**

| Гломерулонефрит                         | Количество пациентов |
|-----------------------------------------|----------------------|
| IgA-нефропатия                          | 7 (46,7%)            |
| Мембранозная нефропатия                 | 1 (6,7%)             |
| Болезнь минимальных изменений           | 2 (13,3%)            |
| Фокальный сегментарный гломерулосклероз | 5 (33,3%)            |

гломерулонефриты были диагностированы у 15 пациентов (10,6%), у 44 больных выявлена диабетическая нефропатия (31,2%). Структура гломерулонефритов представлена в табл. 2.

В табл. 3 приведены данные суточной протеинурии и гематурии у пациентов с гломерулонефритами (ГН), без ГП и пациентов с диабетической нефропатией (ДН). У всех пациентов с ГН имела место протеинурия. Протеинурия нефротического уровня встречалась только у пациентов с ГН. Суточная протеинурия у пациентов с ГН до проведения оперативного лечения была статистически значимо выше, чем у пациентов без ГП и пациентов с ДН ( $R_s = 0,348$ ;  $p = 0,0001$ ), тогда как у пациентов с ДН и без ГП статистически значимых отличий не было выявлено ( $R_s = 0,149$ ;  $p = 0,133$ ).

Уровень протеинурии через 3 дня после проведения оперативного лечения был значимо ниже у пациентов без гломерулопатий ( $R_s = 0,290$ ;  $p =$

$0,0095$ ), тогда как в группах пациентов с ГН и ДН значимых различий не было ( $R_s = 0,155$ ;  $p = 0,275$ ).

Уровень гематурии у пациентов до проведения оперативного лечения имел статистически значимые отличия в группе пациентов с ГН ( $R_s = 0,420$ ;  $p = 0,0001$ ), тогда как значимых отличий у пациентов с ДН и без ГП выявлено не было ( $R_s = 0,0002$ ;  $p = 0,8945$ ). Уровень гематурии через 3 дня после операции был значимо ниже в группе пациентов без ГП ( $R_s = 0,423$ ;  $p = 0,00007$ ), тогда как отличий среди пациентов с ДН и ГН выявлено не было ( $R_s = 0,008$ ;  $p = 0,858$ ).

Скорость клубочковой фильтрации исследуемых групп пациентов в разные сроки приведена в табл. 4.

рСКФ до проведения оперативного лечения была статистически значимо ниже у пациентов с ДН в сравнении с пациентами без ГП ( $R_s = 0,046$ ;  $p = 0,001$ ), тогда как в остальных группах статистически значимых различий не было ( $R_s = 0,005$ ;  $p = 0,459$  и  $R_s = 0,012$ ;  $p = 0,397$ ). После оперативного лечения СКФ значимо выше у пациентов без ГП по сравнению с пациентами с ДН и ГН ( $R_s = 0,072$ ;  $p = 0,042$  и  $R_s = 0,144$ ;  $p = 0,0004$ ), тогда как значимых отличий у пациентов с ГН и ДН не было выявлено ( $R_s = 0,001$ ;  $p = 0,801$ ). Через 3 мес статистически значимые отличия наблюдались у пациентов без ГП и с ДН ( $R_s = 0,095$ ;  $p = 0,031$ ), тогда как различий при сравнении остальных групп не было ( $R_s = 0,003$ ;  $p = 0,752$  и  $R_s = 0,026$ ;

Таблица 3 / Table 3

**Протеинурия и гематурия у пациентов с опухолью почки, медиана (интерквартильный размах)****Proteinuria and hematuria in patients with kidney tumors, Me, IQR**

| Группы пациентов | Протеинурия до оперативного лечения (г/сут) | Протеинурия через 3 дня после оперативного лечения (г/сут) | Гематурия до оперативного лечения (эритроцитов в поле зрения) | Гематурия через 3 дня после оперативного (эритроцитов в поле зрения) |
|------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Пациенты без ГП  | 0 (0;0), n = 68                             | 0 (0;0,32), n = 35                                         | 0 (0;5), n = 71                                               | 4 (0;10), n = 41                                                     |
| Пациенты с ГН    | 2,3 (0,78;5), n = 15                        | 0,94 (0,58;1,3), n = 10                                    | 12 (5;20), n = 11                                             | 16,5 (8,5;40), n = 8                                                 |
| Пациенты с ДН    | 0 (0;0,1), n = 34                           | 0,64 (0,34; 1,3), n = 34                                   | 0 (0;3), n = 29                                               | 20 (5;40), n = 34                                                    |
| p                | 0,0001                                      | 0,001                                                      | 0,007                                                         | 0,0018                                                               |

Примечание. ГП – гломерулопатии, ДН – диабетическая нефропатия, ГН – гломерулонефриты.

Таблица 4 / Table 4

**Расчетная скорость клубочковой фильтрации у пациентов с опухолью почки, медиана (интерквартильный размах)****Estimated glomerular filtration rate in patients with kidney tumor, Me, IQR**

| Обследованные группы | рСКФ до оперативного лечения (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | рСКФ через 3 дня после оперативного лечения (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | рСКФ через 3 мес после оперативного лечения (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | рСКФ через полгода после оперативного лечения (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | рСКФ через год после оперативного лечения (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) |
|----------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Пациенты без ГП      | 79 (69;94), n = 81                                         | 48 (45;61), n = 47                                                        | 56 (44;69), n = 27                                                        | 47,5 (43;59), n = 22                                                        | 64,5 (57;76), n = 12                                                    |
| Пациенты с ДН        | 69,5 (56,5;86,5), n = 44                                   | 36 (33;50), n = 35                                                        | 45,5 (38;53), n = 22                                                      | 51,5 (37;63), n = 18                                                        | 45 (45;47), n = 5                                                       |
| Пациенты с ГН        | 77 (60;89), n = 15                                         | 39,5 (37;51), n = 10                                                      | 61,5 (44;65), n = 8                                                       | 66 (37;63), n = 4                                                           | 45, n = 1                                                               |
| p                    | 0,460                                                      | 0,018                                                                     | 0,032                                                                     | 0,941                                                                       | 0,037                                                                   |

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ГП – гломерулопатии, ДН – диабетическая нефропатия, ГН – гломерулонефриты.

$p = 0,385$ ). Спустя полгода после оперативного лечения значимые отличия были обнаружены при сравнении пациентов без ГП и с ГН ( $p = 0,035$ ;  $R_s = 0,084$ ), при сравнении других групп, значимых отличий выявлено не было ( $p = 0,975$ ;  $R_s = 0,0005$  и  $p = 0,116$ ;  $R_s = 0,118$ ). Спустя полгода после оперативного лечения значимые отличия были обнаружены при сравнении пациентов без ГП и с ГН ( $R_s = 0,084$ ;  $p = 0,035$ ), при сравнении других групп значимых отличий выявлено не было ( $R_s = 0,0005$ ;  $p = 0,975$  и  $R_s = 0,118$ ;  $p = 0,116$ ). Через год имели значимо выше СКФ пациенты без ГП ( $R_s = 0,267$ ;  $p = 0,048$  и  $R_s = 0,267$ ;  $p = 0,048$ ), значимых отличий у пациентов с ГН и ДН не обнаружено ( $R_s = 0,263$ ;  $p = 0,668$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В онкологической практике имеется множество эффективных способов лечения злокачественных новообразований различной локализации, в том числе широкий спектр химиотерапевтических препаратов. В связи с этим у пациентов немалое значение приобретает коморбидная патология, которая может снижать качество и уменьшать продолжительность жизни пациентов, негативно влиять на возможность проведения химиотерапии в полном объеме.

Гломерулярная патология, особенно без лечения, неизбежно приводит к формированию нефросклероза, вплоть до развитию терминальной почечной недостаточности. Снижение рСКФ требует коррекции дозы химиотерапевтических препаратов, а иногда и полной их отмены, что способствует прогрессированию онкологического заболевания. В литературе имеются данные о наличии у пациентов со злокачественными новообразованиями гломерулонефритов, однако, анализ функционального состояния почек не проводился.

Выполненное исследование показало, что протеинурия до проведения оперативного лечения имела место у всех пациентов с гломерулонефритами, и протеинурия нефротического уровня выявлялась только у пациентов с гломерулонефритами. Протеинурия менее 3 г/сут наблюдалась также у пациентов с диабетической нефропатией и без ГП. У части пациентов без ГП обнаруживались воспалительные заболевания мочевыводящего тракта и мочекаменная болезнь.

Гематурия до оперативного лечения обнаруживалась у пациентов всех групп, но ее уровень был выше у пациентов с гломерулонефритами. После проведения нефрэктомии сохранялся высокий уровень гематурии в группе пациентов с гломерулонефритами. При этом высокий уровень гематурии отмечается и у пациентов с ДН.

рСКФ была незначительно ниже у пациентов с ГП. После нефрэктомии отмечалось более выраженное снижение рСКФ у пациентов с ГП. В дальнейшем происходило частичное увеличение рСКФ за счет гиперфильтрации оставшихся клубочков. Через год исследование продемонстрировало более выраженное снижение рСКФ у пациентов с ГП любого генеза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное исследование демонстрирует важность прижизненной диагностики ГП врачом-патологоанатомом при исследовании операционного материала с новообразованиями почек. С учетом широкого распространения ГП различного генеза у онкологических пациентов для назначения нефропротективной терапии и терапии гломерулярного заболевания, а также коррекции схем химиотерапии целесообразно привлечение к ведению пациентов нефролога и клинического фармаколога.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Amin MB, Berney DM, Comperat EM, Hartmann A, Menon S, Netto GJ et al. (eds.). WHO classification of tumours. Urinary and male genital tumours. V. 8 5th ed. Lyon: IARC, 2022 576 p
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак паренхимы почки. М., 2021;102 с  
Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Cancer of the parenchyma of the kidney. М., 2021;102 p
3. Колина ИБ, Бобкова ИН. Нефропатии при злокачественных новообразованиях (лекция). *Альманах клинической медицины* 2014;30:108–116  
Kolina IB, Bobkova IN. Nephropathies in malignant tumors (lecture). *Almanac Of Clinical Medicine* 2014;30:108–116. (In Russ.)
4. Wei YF, Chen JY, Lee HS, Wu JT, Hsu CK, Hsu YC. Association of chronic kidney disease with mortality risk in patients with lung cancer: a nationwide Taiwan population-based cohort study. *BMJ Open* 2018;24(8):1–6. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019661
5. Джумабаева БТ, Бирюкова ЛС. Новые аспекты патофизиологии и патоморфологии поражений почек при злокачественных опухолях. *Клиническая Онкогематол* 2015;8(4): 390–396  
Dzhumabaeva BT, Biryukova LS. New aspects of pathophysiology and pathomorphology of renal lesions in malignant tumors. *Klinicheskaya Onkogematol* 2015;8(4):390–396. (In Russ.)
6. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, Stehman-Breen C, Gillen D, Bleyer AJ, Hirsch C, Siscovick D, Newman AB. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *Journal the American Society of Nephrology* 2005;16(12):3728–3735. doi: 10.1681/ASN.2005040384
7. Гаркуша ТА, Столяревич ЕС, Хоржевский ВА, Ивлиев СВ. Гломерулопатии при новообразованиях почек: частота встречаемости, структура заболеваемости. *Архив патологии* 2023;85(2):21–26. doi: 10.17116/patol20238502121  
Garkusha TA, Stolyarevich ES, Khorzhevsky VA, Ivliev SV. Glomerulopathy in kidney neoplasms: frequency of occurrence, structure of morbidity. *Arkhiv Patologii* 2023;85(2):21–26 (In Russ.) doi: 10.17116/patol20238502121
8. Tojo A. Paraneoplastic glomerulopathy associated with renal cell carcinoma. In: J Chen (ed.). *Renal Tumor*. London: IntechOpen; 2013. P. 109–130. doi: 10.5772/53534
9. Pani A, Porta C, Cosmai L, Melis P, Floris M, Piras D, Gallieni M, Rosner M, Ponticelli C. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *Journal Nephrology* 2016;29(2):143–152. doi: 10.1007/s40620-015-0234-9

10. Song F, Liu C, Zhang J, Hu Z. Renal cell carcinoma with nephrotic syndrome: a case report and literature review. *Translational Andrology and Urology* 2020;9(3):1459–1465. doi: 10.21037/tau.2020.03.41

11. Гаркуша ТА, Быханова ЕА, Хоржевский ВА, Гаппоев СВ, Фирсов МА, Ивлиев СВ. Частота встречаемости гломерулопатий при новообразованиях почек в Красноярске. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2022;11(3):15–21. doi: 10.31088/CEM2022.11.3.15-21

Garkusha TA, Bykhanova EA, Khorzhevskii VA, Gappoev SV, Firsov MA, Ivliev SV. The incidence of glomerulopathies in kidney neoplasms in Krasnoyarsk. *Clinical and experimental morphology* 2022;11(3):15–21 (In Russ.). doi: 10.31088/CEM2022.11.3.15-21

12. RB Colvin, A Chang. *Diagnostic Pathology: Kidney Diseases*. 2nd ed. Philadelphia; Elsevier; 2016: 48–668

13. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney International* 2013;84(1):34–44. doi: 10.1038/ki.2012.484

14. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, Kadiyala A, Stokes MB, Radhakrishnan J. Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014;21(1):48–55. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.003

15. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney International* 2013;84(1):34–44. doi: 10.1038/ki.2012.484

16. Kim SH, Park SJ, Han KH, Kronbichler A, Saleem MA, Oh J, Lim BJ, Shin JI. Pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome: an immunological concept. *Korean Journal of Pediatrics* 2016;59(5):205–211. doi: 10.3345/kjp.2016.59.5.205

17. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;70(1):39–58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.003

18. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology* 2010;25(8):1409–1418. doi: 10.1007/s00467-009-1322-7

19. Rosner MH, Jhaveri KD, McMahon BA, Perazella MA. Onconephrology: The intersections between the kidney and cancer. *CA Cancer J Clin* 2021 Jan;71(1):47–77. doi: 10.3322/caac.21636

#### Сведения об авторах:

Гаркуша Татьяна Андреевна

660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 1. Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 3Д. Красноярское краевое патологоанатомическое бюро. Тел.: (933)3352147; e-mail: SappiraDracula@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3343-6973

Проф. Столяревич Екатерина Сергеевна, д-р мед. наук

127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная д.3. Городская клиническая больницы №52 ДЗМ. Тел.: (916)6144480; e-mail: stolyarevich@yandex.ru, ORCID:0000-0002-0402-8348

Хоржевский Владимир Алексеевич, канд. мед. наук

660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 1. Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 3Д. Красноярское краевое патологоанатомическое бюро. Тел.: (933)3352147; e-mail: vladpatholog@yandex.ru, ORCID:0000-0002-9196-7246

Ивлиев Сергей Викторович, канд. мед. наук

660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 1.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 3. Краевая клиническая больница. Тел.: (913)5325141; e-mail: sergivi@yandex.ru, ORCID:0000-0003-0606-872X

Фирсов Михаил Анатольевич, канд. мед. наук

660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 1. Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана-Железняка, д. 3. Краевая клиническая больница. Тел.: (391)2269889; e-mail: firmsa@mail.ru, ORCID:0000-0002-0887-0081

#### Author information:

Tatyana A. Garkusha MD

660022, Russia, Krasnoyarsk, St. Partizan Zheleznyak, build 1. Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk State Medical University; 660022, Russia, Krasnoyarsk, Str. Partizan Zheleznyak, build 3D. Krasnoyarsk State Territorial Bureau of Pathology. Phone: (933)3352147; e-mail: SappiraDracula@yandex.ru, ORCID:0000-0002-3343-6973

Prof. Ekaterina S. Stolyarevich MD, PhD, DMedSci

127473; Russia, Moscow, St. Delegatskaya, build 20. Professor A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 123182; Russia, Moscow, St Pekhotnaya, build 3. City Clinical Hospital № 52. Phone: (916)6144480; e-mail: stolyarevich@yandex.ru, ORCID:0000-0002-0402-8348

Vladimir A. Khorzhevskii MD, PhD

660022, Russia, Krasnoyarsk, St. Partizan Zheleznyak, build 1. Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk State Medical University; 660022, Russia, Krasnoyarsk, Str. Partizan Zheleznyak, build 3D. Krasnoyarsk State Territorial Bureau of Pathology. Phone: (913)5643266; e-mail: vladpatholog@yandex.ru, ORCID:0000-0002-9196-7246

Sergey V. Ivliev MD, PhD

660022, Russia, Krasnoyarsk, St. Partizan Zheleznyak, build 1. Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk State Medical University. 660022; Russia, Krasnoyarsk, St. Partizan Zheleznyak, build 3. Regional Clinical Hospital. Phone: (913)5325141; e-mail: sergivi@yandex.ru, ORCID:0000-0003-0606-872X

Mikhail A. Firsov MD, PhD

660022, Russia, Krasnoyarsk, St. Partizan Zheleznyak, build 1. Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk State Medical University. 660022; Russia, Krasnoyarsk, St. Partizan Zheleznyak, build 3. Regional Clinical Hospital. Phone: (391)2269889; e-mail: firmsa@mail.ru, ORCID:0000-0002-0887-0081

**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 08.09.2023;  
одобрена после рецензирования 18.11.2023;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 08.09.2023;  
approved after reviewing 18.11.2023;  
accepted for publication 19.01.2024

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**  
**Экспериментальные исследования**

**ORIGINAL ARTICLES**  
**Experimental investigations**

© О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Н. Иванова, О.Г. Огнев, А.Г. Кучер, 2024  
УДК 616.61 :616.1]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-96-104

EDN: SLDTYV

**СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У КРЫС  
ЛИНИИ WISTAR С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК**

*Ольга Николаевна Береснева<sup>1</sup>✉, Марина Магрезовна Парастаева<sup>2</sup>,  
Галина Тажимовна Иванова<sup>3</sup>, Александра Николаевна Иванова<sup>4</sup>,  
Олег Геннадьевич Огнев<sup>5</sup>, Анатолий Григорьевич Кучер<sup>6</sup>*

<sup>1,2,6</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный аграрный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> beresnevaolga@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

<sup>2</sup> marina\_parastaeva@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>3</sup> ivanovagt@infran.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

<sup>4</sup> alyx@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7034-0962>

<sup>5</sup> ognew.og@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-0843-7597>

<sup>6</sup> prof.kucher@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

**РЕФЕРАТ**

**ЦЕЛЬ:** оценить функциональные и структурные изменения сосудов и миокарда у крыс стока Wistar на разных сроках формирования экспериментальной дисфункции почек. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследовано четыре группы животных. Первые две группы составили крысы, подвергнутые 5/6 нефрэктомии (НЭ). Срок после НЭ – 2 или 4 мес. В третью и четвертую группу вошли ложнооперированные (ЛО) животные аналогичного срока наблюдения. После окончания эксперимента у крыс измеряли артериальное давление, рассчитывали индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ), выполняли биохимический анализ крови, гистологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование миокарда, на сроке 2 мес регистрировали сократительную активность воротной вены (in vitro). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 2 мес после НЭ у крыс выявлены рост АД, ИМЛЖ, снижение авторитмической сократительной активности воротной вены. На гистологическом уровне отмечены утолщение кардиомиоцитов и стенок артериальных сосудов, наличие периваскулярного фиброза. Через 4 мес у крыс с НЭ отмечали рост АД, гипертрофия кардиомиоцитов и периваскулярный фиброз прогрессировали. Толщина кардиомиоцитов составляла  $14,1 \pm 3,11$  мкм, что было значимо больше, чем в группе с НЭ 2 мес ( $12,5 \pm 1,5$  мкм;  $p=0,008$ ). На данном сроке наблюдения электронно-микроскопическое исследование выявило дезинтеграцию миофибрилл, нарушение укладки миофибрилл и структуры Z-дисков, изменение формы митохондрий. Через 2 мес после НЭ у крыс выявлено увеличение площади открытых капилляров ( $1902,8 \pm 202,9$  мкм<sup>2</sup>) по сравнению с соответствующими ЛО животными ( $730,4 \pm 58,2$  мкм<sup>2</sup>;  $p=0,0001$ ). По мере развития дисфункции почек, возможно, возникла тенденция к увеличению площади капилляров ( $2139,1 \pm 396,5$  мкм<sup>2</sup>;  $p=0,120$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У крыс линии Wistar с дисфункцией почек выявлено изменение не только АД, но и функциональной активности ВВ, а также структурных компонентов миокарда – кардиомиоцитов, стромы, сосудов. Рост массы миокарда на гистологическом уровне проявлялся достоверным увеличением толщины кардиомиоцитов, объема соединительной ткани, толщины стенки сосудов артериального типа с достижением максимального значения на более длительном сроке после НЭ.

**Ключевые слова:** дисфункция почек, миокард, сосуды, артериальное давление, эксперимент

**Для цитирования:** Для цитирования: Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Иванова А.Н., Кучер А.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы у крыс линии Wistar с экспериментальной дисфункцией почек. *Нефрология* 2024;28(1):96-104. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-96-104. EDN: SLDTYV

**CONDITION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN WISTAR RATS WITH  
EXPERIMENTAL RENAL DYSFUNCTION**

*Olga N. Beresneva<sup>1</sup>✉, Marina M. Parastaeva<sup>2</sup>, Galina T. Ivanova<sup>3</sup>,  
Alexandra N. Ivanova<sup>4</sup>, Oleg G. Ognev<sup>5</sup>, Anatoly G. Kucher<sup>6</sup>*

<sup>1,2,6</sup> First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup> St. Petersburg State Agrarian University, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup> beresnevaolga@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

<sup>2</sup> marina\_parastaeva@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>3</sup> ivanovagt@infran.ru; <https://orcid.org/000-0003-0188-5173>

<sup>4</sup> alyx@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7034-0962>

<sup>5</sup> ognew.og@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0004-0843-7597>

<sup>6</sup> prof.kucher@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

## ABSTRACT

**THE AIM:** to evaluate functional and structural changes in blood vessels and myocardium in Wistar rats at different stages of the formation of experimental kidney dysfunction. **MATERIAL AND METHODS.** Four groups of animals were studied. The first two groups consisted of rats subjected to 5/6 nephrectomy (NE). The period after NE is 2 or 4 months. The third and fourth groups included sham-operated (SO) animals of a similar observation period. After the end of the experiment, blood pressure was measured in rats, the left ventricular mass index (LVMI) was calculated, a biochemical blood test, histological, immunohistochemical and electron microscopic examination of the myocardium were performed, and the contractile activity of the portal vein was recorded for a period of 2 months (in vitro). **RESULTS.** 2 months after NE, an increase in blood pressure, LVMI, and a decrease in the autorhythmic contractile activity of the portal vein were detected in rats. At the histological level, thickening of cardiomyocytes and arterial vessel walls and the presence of perivascular fibrosis were noted. After 4 months, in rats with NE, the increase in blood pressure, cardiomyocyte hypertrophy and perivascular fibrosis progressed. The thickness of cardiomyocytes was  $14.1 \pm 3.11 \mu\text{m}$ , which was significantly greater than in the group with NE for 2 months ( $12.5 \pm 1.5 \mu\text{m}$ ;  $p=0.008$ ). At this period of observation, electron microscopic examination revealed deintegration of myofibrils, disruption of myofibril stacking and z-disk structure, and changes in the shape of mitochondria. 2 months after NE, an increase in the area of open capillaries was detected in rats ( $1902.8 \pm 202.9 \mu\text{m}^2$ ) compared to the corresponding LO animals ( $730.4 \pm 58.2 \mu\text{m}^2$ ;  $p=0.000$ ). As renal dysfunction develops, the capillary area tends to increase ( $2139.1 \pm 396.5 \mu\text{m}^2$ ;  $p=0.120$ ). **CONCLUSION.** In Wistar rats with renal dysfunction, changes were detected not only in the level of blood pressure, but also in the functional activity of the intravenous fluid, as well as in the structural components of the myocardium – cardiomyocytes, stroma and blood vessels. The increase in myocardial mass at the histological level was manifested by a significant increase in the thickness of cardiomyocytes, the volume of connective tissue, and the thickness of the wall of arterial vessels, reaching a maximum value at a longer period after NE.

**Keywords:** renal dysfunction, myocardium, blood vessels, blood pressure, experiment

**For citation:** Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Ivanova A.N., Kucher A.G. The state of the cardiovascular system in Chris Wistar with an experimental disjunction point. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):96-104. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-96-104. EDN: SLDTYV

## ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные нарушения являются осложнениями хронической болезни почек (ХБП), которые проявляются на ранней стадии ХБП и прогрессируют по мере развития почечной дисфункции [1]. Установлена обратно пропорциональная зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации и сердечно-сосудистой заболеваемостью [2]. У людей с хронической дисфункцией почек ремоделирование сосудистого русла и миокарда могут приводить к снижению эластичности стенок сосудов, нарушению коронарного кровообращения и расслабления левого желудочка [3]. При ХБП повреждению миокарда и сосудов способствуют различные факторы, среди которых выделяют артериальную гипертензию, гиперлипидемию, нарушение гомеостаза фосфора и кальция, анемию, уремические токсины [4–6]. Следует отметить, что даже после достижения целевых показателей АД, которые до сих пор обсуждаются при ХБП, сердечно-сосудистый риск остается высоким [7]. Существенную роль в формировании кардиоваскулярных осложнений при патологии почек может играть и нарушение

метаболизма NO [8]. Подтверждение этого факта мы нашли и в своих ранее проведенных экспериментальных исследованиях [9]. Сосудистая кальцификация также часто встречается у пациентов с дисфункцией почек [10]. Она выявляется даже у молодых людей с терминальной стадией ХБП при отсутствии типичных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гипертония или дислипидемия [11, 12]. Крупные метаанализы показали, что у пациентов с нарушением функции почек риск развития ишемической болезни сердца на 40–50 % выше, чем у людей с нормальной функцией почек [13].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистых нарушений, связанных с ХБП, в настоящее время до конца не изучены и поэтому являются предметом продолжающихся исследований [14]. Остается не выясненным и конкретный вклад в ремоделирование миокарда факторов риска, ассоциированных с ХБП. Однако найти ответ на данный вопрос в рамках только клинических исследований практически невозможно. В этом случае прояснить картину могут результаты исследований, выполненных на

моделях экспериментальной дисфункции почек. Подобные модели позволяют получить данные о патофизиологических изменениях в миокарде не только на ранних стадиях ХБП, но и проследить развитие патологического процесса по мере прогрессирования дисфункции почек. В связи этим мы сочли целесообразным оценить функциональные и структурные изменения сосудов и миокарда у крыс стока Wistar на разных сроках формирования экспериментальной дисфункции почек.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы взрослые (возраст в начале эксперимента – 2,5–3 мес) самцы крыс стока Wistar, полученные из Центра коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Все манипуляции на крысах выполнены в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

В исследование включено 4 группы животных. В первые две группы вошли крысы, у которых с целью создания модели дисфункции почек выполняли резекцию 5/6 почечной паренхимы (срок эксперимента 2 или 4 мес). В качестве анестезии использовали тилетамин/золазепам (10 мг/кг, Золетил 100, «Virbac Sante Animale», Франция) в сочетании с ксилазином гидрохлоридом (5 мг/кг, Рометар, «Bioveta», Чехия). Подробно методика оперативного вмешательства была описана нами ранее [15]. Третью и четвертую группы составили ложнооперированные животные (ЛО) с аналогичными сроками наблюдения. Следует отметить, что резекция 5/6 массы почечной паренхимы является моделью хронического повреждения почек (ХБП), поскольку дисфункция почек формируется не одномоментно, а, как правило, с недельным интервалом, что соответствует, примерно, полугоду жизни человека. Кроме того, дальнейшее существование животных в условиях сокращения массы действующих нефронов сопровождается развитием гемодинамических и метаболических нарушений (в частности, системной и гломерулярной гипертензией, изменением липидного обмена, кальций-фосфорного гомеостаза), аналогичным выявленным у пациентов при ХБП.

В период эксперимента крысы ежедневно получали 28–30 г сбалансированного лабораторного корма (ПК-120-2 по ГОСТу Р34566-2019, АО «Гатчинский ККЗ», РФ). Доступ к воде и пище был свободным. Световой режим в помещении поддерживали в пределах – 12 ч свет/12 ч темнота, температура воздуха в помещении составляла 20–22 °С.

В конце эксперимента у бодрствующих животных измеряли систолическое артериальное давление (АД) манжеточным методом на хвосте с помощью электроманометра («ELEMA», Швеция) [15].

Во время выведения из эксперимента у крыс собирали кровь для определения уровней мочевины и креатинина унифицированными методами (автоанализатор «Cobas E Mira»). После эвтаназии извлекали сердце, рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ, мг/г) как отношение массы миокарда ЛЖ (мг) к массе животного (г).

Для проведения электронно-микроскопических исследований фрагменты миокарда фиксировали в течение 4 ч в смеси 2,5% глутарового альдегида, 2% параформальдегида на 0,1М фосфатном буфере, pH 7,4. После этого отмывали 0,1М фосфатным буфером и фиксировали в 1% растворе тетраоксида осмия на том же буфере (1 ч), затем отмывали водой. Обработку фрагментов 2% ацетатом урана, обезвоживание в серии спиртов и ацетоне, пропитку эпоксидной смолой «Epon Embed» (EMS) проводили в микроволновом процессоре «Leica EM AMW». Срезы толщиной 60–70 нм изготавливали на ультрамикротоме «Leica EM UC6» и «Leica EM UC7» и контрастировали последовательно 2% раствором ацетата урана (SPI) и 3% раствором цитрата свинца (EMS). Срезы изучали с помощью просвечивающего электронного микроскопа «Jeol Jem 1400», оснащенного камерой «Olympus-SIS Veleta».

Для гистологического анализа фрагменты миокарда 24 ч фиксировали в 10% забуференном растворе формалина (pH 7,0) при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезвоживание и пропитка) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 2–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином или пикрофуксином по Ван-Гизону. Морфологическое исследование выполняли с помощью цифровой фотокамеры «Nicon» и гистологического сканера («Leica Aperio AT2») в программе «VideoTest 5.2». Морфометрию проводили в 10 произвольно выбранных полях зрения. Оценку микроциркуляторного русла миокарда осуществляли иммуногистохимическим (ИГХ) методом с антителами к белкам эндотелиальных клеток капилляров CD31. Выявление пролиферативной активности в сосудах миокарда проводили с помощью маркера пролиферации «MKI67» (Ki-67).

Исследование авторитмической сократительной активности воротной вены (ВВ) осуществляли через 2 мес после НЭ *in vitro*. После эвтаназии у крыс выделяли фрагмент ВВ. Длина сегмента

составляла 4–5 мм. Препарат помещали в ванночку рабочей камеры, перфузируемую оксигенированным (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>) раствором Кребса. Регистрацию сократительной активности сосуда осуществляли в изометрическом режиме с помощью механотрона 6МХТС. Запись и обработку результатов выполняли на компьютере по специально разработанной программе. В данных экспериментах анализировали: частоту спонтанных сокращений за 1 мин, общую амплитуду фазно-тонических сокращений – A(F+T), максимальную амплитуду сокращений – Амакс, площадь под кривой сокращений за 1 мин (характеризует выполняемую веней работу) – S(F+T).

Результаты представлены в виде средних значений со стандартной ошибкой средней (M±m). При проведении статистического анализа применяли t-критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Расчеты проводили в пакете прикладных компьютерных программ STATISTICA 10.0. Различия между группами считали статистически значимыми при p < 0.05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало существенное повышение систолического АД, ИМЛЖ, уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови крыс через 2 мес после резекции 5/6 почечной паренхимы относительно показателей соответствующих контрольных ЛО животных. По мере прогрессирования дисфункции почек (4 мес после НЭ, что соответствует примерно 10 годам жизни человека) эти изменения становились более выраженными (табл. 1).

На сроке 2 мес после НЭ у крыс было выявлено снижение авторитмической сократительной активности воротной вены, выражающееся в снижении общей амплитуды фазно-тонических сокращений, максимальной амплитуды сокращений

Таблица 1 / Table 1

### Артериальное давление, индекс массы левого желудочка и биохимические показатели сыворотки крови крыс Blood pressure, left ventricular mass index and biochemical parameters of rat blood serum

| Группа крыс     | АД                    | ИМЛЖ                 | Мочевина, ммоль/л    | Креатинин, мкмоль/л     |
|-----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| Контроль, 2 мес | 120,0±5,0             | 2,23±0,05            | 4,88±0,64            | 0,04±0,001              |
| НЭ, 2 мес       | 150,0±5,0<br>p=0,000  | 2,75±0,08<br>p=0,009 | 16,2±0,36<br>p=0,000 | 0,07±0,03<br>p=0,047    |
| Контроль, 4 мес | 130,0±5,0             | 2,35±0,09            | 5,4±0,8              | 0,030±0,004             |
| НЭ, 4 мес       | 165,0±5,0<br>p=0,0001 | 2,72±0,11<br>p=0,046 | 17,8±2,0<br>p=0,0001 | 0,082±0,009<br>p=0,0001 |

Таблица 2 / Table 2

### Параметры авторитмической сократительной активности воротной вены крыс через 2 мес после нефрэктомии (M±m)

### Parameters of autorhythmic contractile activity of the portal vein of rats 2 months after nephrectomy (M±m)

| Группа крыс | Частота сокр. (в 1 мин) | A(F+T) (мг)            | Амакс (мг)             | S(F+T) (усл.ед.)       |
|-------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Контроль    | 15,4±0,8                | 36,73±1,51             | 65,42±2,15             | 22,45±0,85             |
| Нефрэктомия | 20,4±1,3<br>p=0,008     | 23,11±1,12<br>p=0,0001 | 39,76±2,08<br>p=0,0001 | 14,56±0,49<br>p=0,0001 |

и площади под кривой сокращений, характеризующей выполняемую веней работу (табл. 2).

На рис. 1 в качестве примера представлена компьютерная запись сократительной активности ВВ контрольной крысы и крысы с экспериментальной дисфункцией почек.

Гистологическое исследование показало, что через 2 мес после НЭ (параллельно со снижением сократительной активности ВВ) в миокарде животных происходят существенные изменения. У крыс данной группы выявлено утолщение волокон кардиомиоцитов, увеличение стенок артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК), вакуолизация ГМК (см. рис. 2Б, рис. 3). Со стороны эндотелиальной выстилки отмечены набухание эндотелиальных клеток и слущивание эндотелиоцитов в просвет сосудов. ИГХ-реакция с антителами маркера пролиферации МК167 выявила пролиферативную реакцию в ядрах ГМК артерий миокарда крыс с дисфункцией почек (см. рис. 3В). Эти отмеченные уже на раннем сроке после НЭ изменения сосудов по мере развития патологии могут способствовать нарушению микроциркуляции в миокарде. На сроке 4 мес после НЭ у крыс прогрессировали гипертрофия кардиомиоцитов

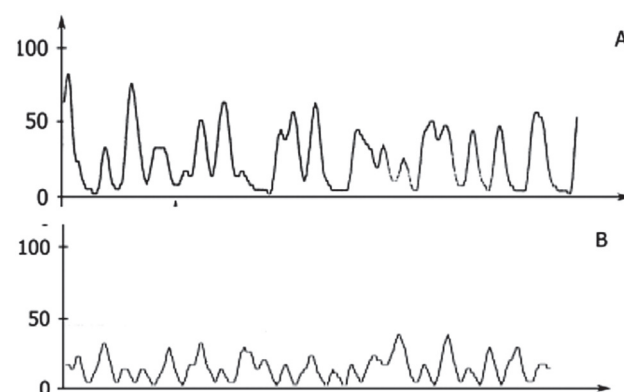


Рисунок 1. Запись спонтанной сократительной активности воротной вены крыс. А – контрольная крыса, В – крыса с нефрэктомией (2 мес).

Figure 1. Recording of spontaneous contractile activity of the rat portal vein. A – control rat, B – rat with nephrectomy (2 months).

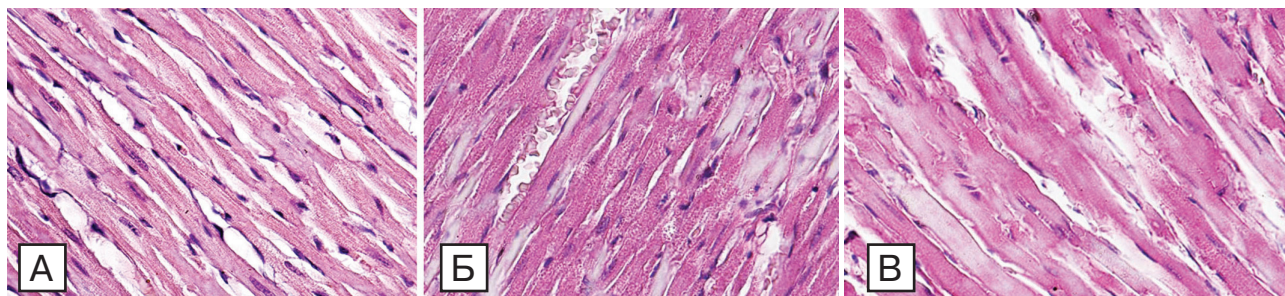


Рисунок 2. Микрофотография миокарда крыс. А – контрольная крыса, Б – нефрэктомия 2 мес; утолщенные волокна кардиомиоцитов с участками гомогенизации цитоплазмы. В – нефрэктомия 4 мес; выраженная гипертрофия кардиомиоцитов (гематоксилин-эозин, ув. 400).

Figure 2. Microphotograph of rat myocardium. А – control rat, В – nephrectomy 2 months; thickened fibers of cardiomyocytes with areas of homogenization of the cytoplasm. В – nephrectomy 4 months; pronounced hypertrophy of cardiomyocytes (hematoxylin-eosin, x400).

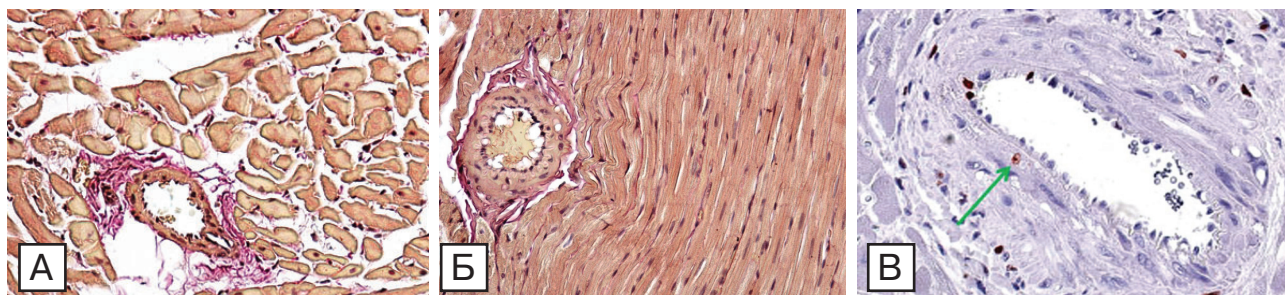


Рисунок 3. Микрофотография сосудов миокарда контрольной крысы (А) и крысы через 2 мес после нефрэктомии (Б). Пикрофуксин по Ван-Гизону, ув. 200. В – Пролiferативная активность в ядрах гладкомышечных клеток артерий миокарда крыс через 2 мес после нефрэктомии. ИГХ-реакция с антителами маркера пролиферации МК167 (ув. 400).

Figure 3. Microphotograph of myocardial vessels of a control rat (А) and a rat 2 months after nephrectomy (В). Picrofuchsin staining to van Gieson, x200. В – Proliferative activity in the nuclei of smooth muscle cells of rat myocardial arteries 2 months after nephrectomy. IHC reaction with antibodies of proliferation marker MK167 (x400).

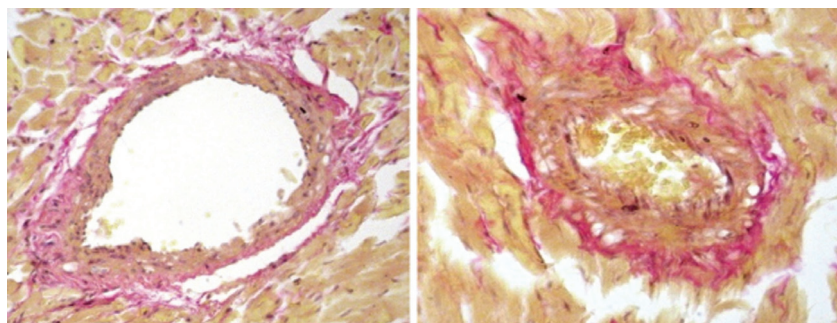


Рисунок 4. Микрофотография сосудов миокарда крыс через 4 мес после нефрэктомии. Разрастание соединительной ткани в периваскулярном пространстве. Пикрофуксин по Ван-Гизону, ув. 400.

Figure 4. Microphotograph of rat myocardial vessels 4 months after nephrectomy. Proliferation of connective tissue in the perivascular space. Picrofuchsin staining to van Gieson, x400.

и дистрофические изменения в них (см. рис. 2В). Толщина кардиомиоцитов составляла  $14,1 \pm 3,11$  мкм, что значительно больше, чем в группе с НЭ 2 мес ( $12,5 \pm 1,5$  мкм;  $p=0,008$ ) и у животных соответствующей (ЛО 4 мес) контрольной группы ( $12,3 \pm 2,9$  мкм;  $p=0,000$ ).

На сроке 2 мес после НЭ фиброз в миокарде определялся преимущественно в периваскулярной области. Через 4 мес эксперимента периваскулярный фиброз нарастал (рис. 4). У крыс данной группы площадь, занятая соединительной тканью, составляла  $4001,1 \pm 1115,7$  мкм<sup>2</sup>, что значительно больше, чем у животных с НЭ 2 мес ( $2005,3 \pm 1075,5$  мкм<sup>2</sup>;  $p=0,000$ ) и соответствующей

LO-крыс ( $2507,7 \pm 912,8$  мкм<sup>2</sup>;  $p=0,02$ ).

Электронно-микроскопическое исследование миокарда крыс с дисфункцией почек на сроке 4 мес выявило дезинтеграцию миофибрилл (чередование тонких и толстых участков), нарушение их укладки (см. рис. 5. Б1–2). В миокарде крыс контрольной группы миофибриллы лежат параллельно (см. рис. 5. А1–2). В миокарде животных с патологией почек они располагаются рыхло и волнообразно. Выявлены также изменения структуры Z-дисков, формы митохондрий, фистончатость цитоплазматической мембраны (см. рис. 5. Б3–4), которая может являться признаком отека.

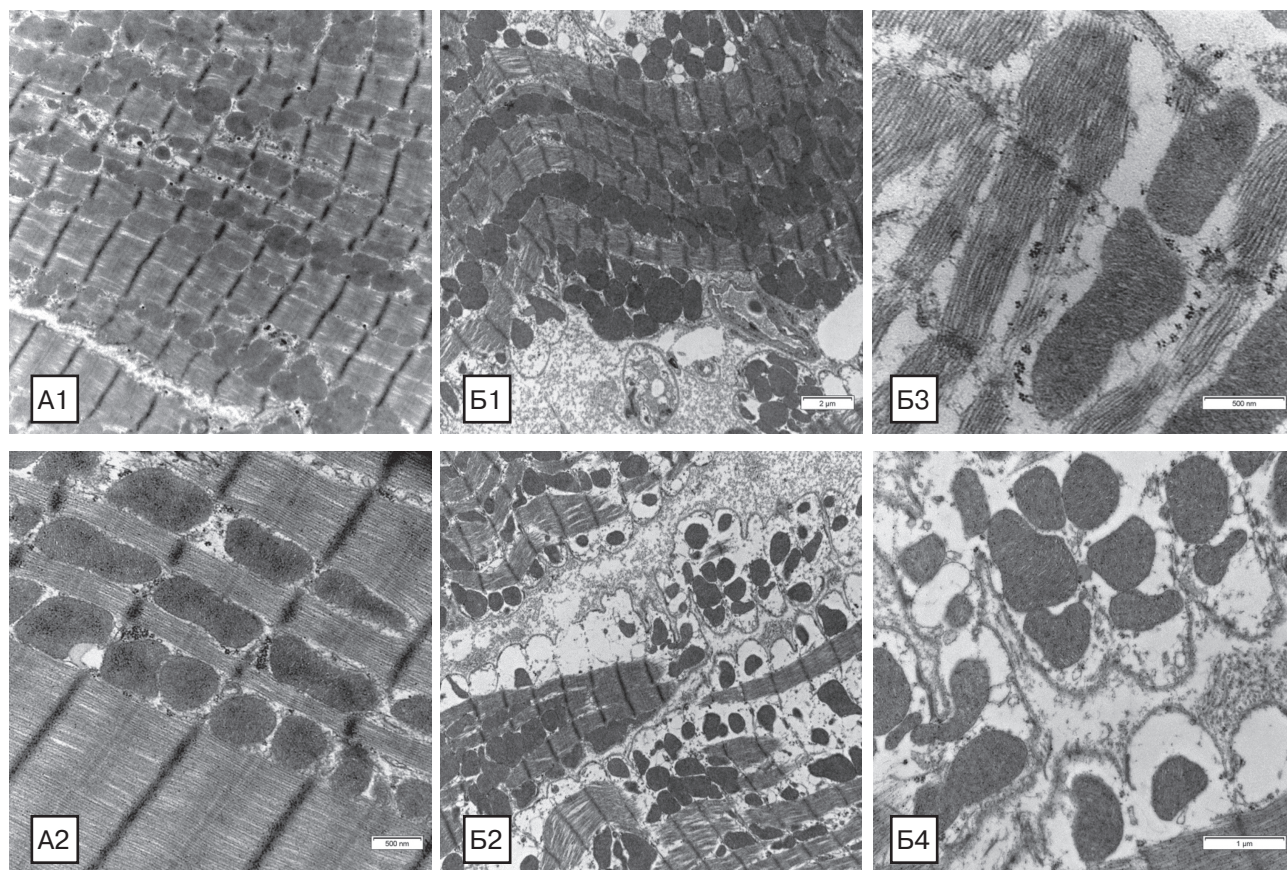


Рисунок 5. Ультраструктурные изменения миокарда крыс Wistar через 4 мес после нефрэктомии. А1–2. Миокард контрольной крысы. Б1. 5/6 НЭ. Нарушение укладки миофибрилл. Б2–Б3. 5/6 НЭ. Дезинтеграция миофибрилл и изменение формы митохондрий. Нарушение структуры дисков. Б4. 5/6 НЭ. Фистончатость цитоплазматической мембраны (электронная микроскопия, ув. 3600).

Figure 5. Ultrastructural changes in the myocardium of Wistar rats 4 months after nephrectomy. A1-2. Myocardium of a control rat. B1. 5/6 NE. Disturbance of myofibril packing. B2-B3. 5/6 NE. Disintegration of myofibrils and changes in the shape of mitochondria. Violation of the disk structure. B4. 5/6 NE. Fisticity of the cytoplasmic membrane (electron microscopy, x3600).

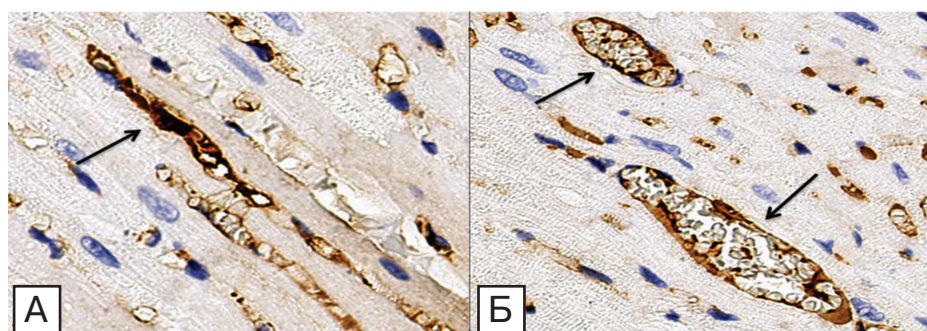


Рисунок 6. Микрофотография миокарда крысы через 4 мес после нефрэктомии. А – нефункционирующий капилляр; Б – функционирующие капилляры. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD31. Ув. 400.

Figure 6. Micrograph of rat myocardium 4 months after nephrectomy. A – non-functioning capillary; B – functioning capillaries. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD31. x400.

Морфометрический анализ показал также наличие гипертрофии стенок артерий у крыс с НЭ, нарастающей по мере прогрессирования патологии почек (НЭ 2 мес –  $22,4 \pm 6,5$  мкм; НЭ 4 мес –  $26,9 \pm 5,2$  мкм). Толщина стенок сосудов артериального типа у крыс контрольных ЛО-групп составляла  $18,5 \pm 9,54$  мкм и  $17,58 \pm 5,42$  мкм соответственно ( $p < 0,01$  в обоих случаях). Диаметр просвета сосудов у крыс с нарушением функции почек уменьшался. Через 2 мес этот показатель у

животных с НЭ составлял –  $36,97 \pm 16,9$  мкм (в контроле –  $62,65 \pm 14,57$  мкм,  $p = 0,000$ ), через 4 мес –  $60,69 \pm 22,94$  мкм (в контроле –  $82,16 \pm 14,5$  мкм).

В микрофотографиях поперечных срезов кардиомиоцитов измеряли площадь функционирующих («открытых») капилляров (в них определялся просвет). Нефункционирующими капиллярами считали те, в которых при ИГХ-реакции с антителами к CD31 просвет капилляра не определялся (рис. 6).

Через 2 мес после НЭ у крыс было выявлено увеличение площади открытых капилляров ( $1902,8 \pm 202,9$  мкм<sup>2</sup>) по сравнению с соответствующими ЛО-животными ( $730,4 \pm 58,2$  мкм<sup>2</sup>;  $p=0,000$ ). При этом количество открытых капилляров уменьшалось (НЭ 2 мес –  $n=247$ , контроль –  $n=412$ ). На более длительном сроке эксперимента сохранялась тенденция к увеличению площади капилляров в сравнении с группой крыс на сроке НЭ 2 мес ( $2139,1 \pm 396,5$  мкм<sup>2</sup>;  $p=0,120$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что кардиоваскулярные нарушения у крыс проявляются на ранних сроках формирования дисфункции почек и прогрессируют по мере развития почечной патологии. Так, через 2 мес после НЭ у животных значительно возрастают уровень АД, ИММ по сравнению с показателями соответствующей контрольной группы, снижается сократительная активность ВВ. Снижение сократительной активности ВВ может быть связано, прежде всего, с нарушением метаболизма кальция и фосфора, развитием вторичного гиперпаратиреоза. В наших предыдущих исследованиях было показано существенное увеличение неорганического фосфора в сыворотке крови у животных, подвергнутых НЭ [16]. Гиперфосфатемия способствует увеличению продукции фактора роста фибробластов-23 (FGF-23). Это особенно важно, так как концентрация FGF-23 в крови является независимым предиктором негативных сердечно-сосудистых событий. Поддержание нормального уровня сывороточного фосфора способствует снижению содержания в крови паратиреоидного гормона, участвующего в механизмах развития артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда, кальцификации тканей [17], в том числе, и в перегрузке кальцием ГМК сосудов. Следует отметить, что кальцификация сосудов представляет собой сложный и многофакторный биологический процесс, в инициацию которого вовлечены различные молекулы. Так, полагают, что IL-1 $\beta$  способствует кальцификации ГМК сосудов через сигнальный путь NF- $\kappa$ B/p53/p21, а продукты оксидативного стресса – путем активации TGF- $\beta$  и Wnt/ $\beta$ -катенин [12].

Гистологическое исследование показало, что ремоделирование миокарда в ответ на уменьшение массы функционирующих нефронов, как и следовало ожидать, проявляется в гипертрофии кардиомиоцитов и сосудов миокарда. Пролиферативная активность с маркером пролиферации MKI67 (белок Ki-67) была выявлена в кардиомиоцитах и ядрах ГМК артерий миокарда крыс

с НЭ уже через 2 мес после резекции почечной ткани. Белок Ki-67 экспрессируется в ядре клеток во всех активных фазах жизненного цикла клетки ( $G_1$ , S,  $G_2$ , митоз), его экспрессия не определяется в клетках в фазе  $G_0$  (покоящихся клетках) [18]. На сроке 2 мес после НЭ в миокарде также начинает формироваться фиброз (прежде всего периваскулярный), прогрессирующий по мере развития дисфункции почек. Имеются данные литературы, свидетельствующие о том, что выраженность фиброза миокарда коррелирует со снижением фракции выброса [19]. Помимо развития фиброза, сердечная дисфункция при ХБП сопровождается и изменением функции митохондрий, что приводит к нарушению энергетики и метаболических процессов в миокарде. В наших экспериментах мы отчетливо наблюдали изменение формы и размеров митохондрий. За повреждение митохондрий, нарушение окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ как в кардиомиоцитах, так и ГМК сосудов, могут быть частично ответственны уремические токсины [20]. Сокращение запасов энергии может влиять на кальциевый обмен, способствовать перегрузке кальцием кардиомиоцитов и ГМК сосудов и изменять их сократительную активность.

Не исключено, что в развитии структурных нарушений в миокарде крыс с дисфункцией почек существенную роль играют эпигенетические факторы. Наши предыдущие исследования выявили рост уровней экспрессии NF- $\kappa$ B и микроРНК-21 в миокарде животных, получающих стандартную диету в течение 4 мес после НЭ [15, 21]. Известно, что микроРНК играют важную роль в патологических процессах, в том числе, модулируют развитие фиброза в различных тканях. В частности, микроРНК-21 участвует в инициации и прогрессировании фиброза в почках [22]. Можно полагать, что в условиях экспериментальной дисфункции почек микроРНК-21 принимает участие в ремоделировании миокарда, модулируя как сигнальный путь TGF- $\beta$ 1/Smad [23], так и активируя пролиферацию рецепторов пероксисом альфа (peroxisome proliferator-activated alpha – PPAR $\alpha$ ) или пролиферацию фибробластов через CADM1/STAT3 путь [24, 25]. Кроме того, ингибирование экспрессии ядерного фактора Nrf2 (частично за счет снижения регуляции Nrf2/ARE-пути) и некоторых микроРНК при ХБП, например микроРНК-203, может способствовать прогрессированию сердечной дисфункции, сопровождаться повышением уровней TGF- $\beta$ 1, фибронектина, развитием фиброза [26, 27]. Снижение экспрессии микроРНК-203 может также способствовать акти-

вазии гена рецептора эндотелина А (приводит к вазоконстрикции, клеточной пролиферации и гипертрофии стенки сосудов) и гена фактора роста соединительной ткани (участвует в ангиогенезе). МикроРНК могут быть ответственны и за ремоделирование сосудов при ХБП. В частности, снижение уровня экспрессии микроРНК-155 связано с усилением кальцификации стенки аорты, а увеличение ее экспрессии ингибирует пролиферацию ГМК сосудов. Кроме того, у крыс с ХБП выявлено снижение экспрессии микроРНК-143 и -145, специфичных для ГМК сосудов, с одновременным увеличением пролифератора миокардина и повышением уровней экспрессии микроРНК-223 и -126, вовлеченных в процесс воспаления сосудистой стенки [28, 29]. Однако, несмотря на то, что количество данных о влиянии микроРНК на функцию и структуру сосудов и миокарда существенно возросло за последние 10 лет, комбинаторные эффекты различных микроРНК не ясны. Дальнейшее понимание молекулярных механизмов и генетических мишеней, участвующих в сложном процессе ремоделирования миокарда и сосудов, имеет решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий при ХБП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование на модели резекции 5/6 почечной паренхимы у крыс Wistar выявило изменение не только уровня АД, но и функциональной активности ВВ, а также всех структурных компонентов миокарда – кардиомиоцитов, стромы и сосудов. Рост массы миокарда на гистологическом уровне проявлялся достоверным увеличением толщины кардиомиоцитов, объема соединительной ткани, толщины стенки сосудов артериального типа с достижением максимального значения на сроке 4 мес после НЭ.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Matsushita K, Ballew SH, Wang AY et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18(11):696–707. doi: 10.1038/s41581-022-00616-6
- Ozdemir M, Asoglu R, Dogan Z et al. The association of glomerular filtration rate with echocardiographic parameters in chronic kidney disease. *J Clin Med Res* 2021; 13(2):121–129. doi: 10.14740/jocmr4439
- Nitta K, Iimuro S, Enyu Imai E et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: findings from the CKD-JAC study. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23(1): 85–98. doi: 10.1007/s10157-018-1605-z
- Law JP, Pickup L, Pavlovic D et al. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens* 2023; 37(1): 1–19. doi:10.1038/s41371-022-00751-4
- Thobani A, Jacobson TA. Dyslipidemia in patients with kidney disease. *Cardiol Clin* 2021; 39(3):353–363. doi: 10.1016/j.ccl.2021.04.008
- Taguchi K, Elias BC, Brooks CR et al. Uremic Toxin-Targeting as a Therapeutic Strategy for Preventing Cardiorenal Syndrome. *Circ J* 2019; 84(1):2–8. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0872
- Burnier M, Damianaki A. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease. *Circ Res* 2023; 132(8):1050–1063. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321762
- Oe Y, Mitsui S, Sato E et al. Lack of Endothelial Nitric Oxide Synthase Accelerates Ectopic Calcification in Uremic Mice Fed an Adenine and High Phosphorus Diet. *Am J Pathol* 2021; 191(2): 283–293. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.10.012
- Иванова ГТ, Лобов ГИ, Береснева ОН, Парастаева ММ. Изменение реактивности сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов. *Нефрология* 2019; 23(4): 88–95. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95
- Ivanova GT, Lobov GI, Beresneva ON, Parastaeva MM. Changes in the reactivity of vessels of rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23(4): 88–95 (in Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1478–1483. doi: 10.1056/NEJM200005183422003
- Hutcheson JD, Goettsch C. Cardiovascular Calcification Heterogeneity in Chronic Kidney Disease. *Circ Res* 2023; 132(8):993–1012. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321760
- Ren S-C, Mao N, Yi S et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: An Update and Perspective. *Aging Dis* 2022; 13(3):673–697. doi: 10.14336/AD.2021.1024
- Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2008; 5:e207. doi: 10.1371/journal.pmed.0050207
- Düsing P, Zietzer A, Goody PR et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl)* 2021; 99: 335–348. doi: 10.1007/s00109-021-02037-7
- Береснева ОН, Зарайский МИ, Куликов АН и др. МикроРНК-21 и ремоделирование миокарда при сокращении массы действующих нефронов. *Артериальная гипертензия* 2019; 25(2): 191–199. doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-2
- Beresneva ON, Zarskiy MI, Kulikov AN et al. MicroRNA-21 and myocardial remodeling with a reduction in the mass of active nephrons. *Arterial hypertension* 2019; 25(2): 191–199 (in Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-2
- Иванова ГТ, Кучер АГ, Береснева ОН и др. Оценка в эксперименте нефропротективного и кардиопротективного эффектов длительного применения малобелковой диеты, включающей кетостерил. *Нефрология* 2011; 15(4):45–50. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-45-50
- Ivanova GT, Kucher AG, Beresneva ON et al. Experimental evaluation of the nephroprotective and cardioprotective effects of long-term use of a low-protein diet including ketosteril. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011; 15(4): 45–50 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-4-45-50
- Martinez-Arias L, Panizo-Garcia S, Martin-Virgala J et al. Contribution of phosphorus and PTH to the development of cardiac hypertrophy and fibrosis in an experimental model of chronic renal failure. *Nefrologia (Engl Ed)* 2021; 41(6): 640–651. doi: 10.1016/j.nefro.2021.12.004
- Gerdes J, Lemke H, Baisch H et al. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984; 133(4):1710–1715
- Wang AY, Wang M, Lam C et al. Left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with end-stage renal disease. *Hypertension* 2008; 52(1):107–114. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.112334
- Patel N, Yaqoob MM, Aksentijevic D. Cardiac metabolic remodelling in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18(8): 524–537. https://doi.org/10.1038/s41581-022-00576-x

21. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Миокардиальные эффекты малобелковой диеты при экспериментальной дисфункции почек. *Нефрология* 2022; 26(4): 110–118. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118

Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT et al. Myocardial effects of a low-protein diet in experimental kidney dysfunction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022; 26(4):110–118 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118

22. Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, Dulak J. TGF- $\beta$ 1/Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation. *Mediators Inflamm* 2016; 2016:8319283. doi: 10.1155/2016/8319283

23. Yuan J, Chen H, Ge D et al. Mir-21 Promotes Cardiac Fibrosis After Myocardial Infarction Via Targeting Smad7. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42(6): 2207–2219. doi: 10.1159/000479995

24. Chuppa S, Liang M, Liu P et al. MicroRNA-21 regulates peroxisome proliferator-activated receptor alpha, a molecular mechanism of cardiac pathology in cardiorenal syndrome type 4. *Kidney Int* 2018; 93(2): 375–389. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.014

25. Cao W, Shi P, Ge JJ. miR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 88. doi: 10.1186/s12872-017-0520-7

26. Xu L, Han S, Chen Z. Increase of Oxidative Stress by Deficiency of The ALDH2/UCP2/Nrf2 Axis Exacerbates Cardiac Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Rev. Cardiovasc Med* 2022; 23(4): 127. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2304127>

27. He Q, Wang C, Qin J et al. Effect of miR-203 expression on myocardial fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21:837–842

28. Taïbi F, Metzinger-Le Meuth V, M'Baya-Moutoula E et al. Possible involvement of microRNAs in vascular damage in experimental chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842(1): 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.10.005>

29. Piko N, Bevc S, Hojs R, Ekart R. Atherosclerosis and epigenetic modifications in chronic kidney disease. *Nephron* 2023; 147(11): 655–659. <https://doi.org/10.1159/000531292>

#### Сведения об авторах:

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, старший научный сотрудник. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, старший научный сотрудник. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: ivanovagt@infran.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Иванова Александра Николаевна  
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9. Санкт-Петербургский государственный университет, ресурсный центр «Развитие молекулярных и клеточных

технологий» научного парка, специалист. Тел.: 8(921)-955-89-86. E-mail: alyx@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7034-0962>

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, научно-клинический исследовательский центр, заместитель директора. Тел.: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

#### About the authors:

Olga N. Beresneva, PhD  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Marina M. Parastaeva, PhD  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54. Pavlov University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney Senior researcher. Phone (812)346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru. ORCID:0000-0002-4526-8671

Galina T. Ivanova, PhD  
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, Makarova Emb., 6, I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Senior researcher. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: ivanovagt@infran.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Alexandra N. Ivanova  
Affiliations:199034, Russia, St-Petersburg, Universitetskaya embankment, 7-9. St. Petersburg State University, resource center “Development of molecular and cellular technologies” of the science park, specialist. Phone: 8(921)-955-89-86. E-mail: alyx@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7034-0962>

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov University, Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Research Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-18-17; e-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

**Благодарности.** В работе было использовано оборудование РЦ «Развитие молекулярных и клеточных технологий» СПбГУ.

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

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

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

Статья поступила в редакцию 27.11.2023;  
одобрена после рецензирования 28.12.2023;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 27.11.2023;  
approved after reviewing 28.12.2023;  
accepted for publication 19.01.2024

© Г.Т. Иванова, М.Х. Хасун, М.М. Парастаева, А.Ш. Румянцев, О.Н. Береснева, 2024  
УДК 616.61 : 664.41-06 : 616.5]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115

EDN: SMKCYB

## ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОЖИ У КРЫС С ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

Галина Тажимовна Иванова<sup>1✉</sup>, Мохамад Халедович Хасун<sup>2</sup>,  
Марина Магрезовна Парастаева<sup>3</sup>, Александр Шаликович Румянцев<sup>4</sup>,  
Ольга Николаевна Береснева<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2,4</sup> кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 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> кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> ivanovagt@infran.ru . <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

<sup>2</sup> nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

<sup>3</sup> marina\_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>4</sup> rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>5</sup> beresnevaolga@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** При хронической болезни почек (ХБП) часто наблюдаются кардиоваскулярные осложнения. Взаимоотношения между сердечно-сосудистой системой и почками сложны и многообразны, однако, вопрос о механизмах влияния избыточного потребления поваренной соли на функциональное состояние сосудов при дисфункции почек остается актуальным. **ЦЕЛЬ:** оценить влияние высокосолевого рациона на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) кожи у крыс на ранней стадии дисфункции почек. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на крысах Wistar. В первую SO-группу вошли животные, подвергнутые ложной операции (ЛО), получавшие стандартный рацион (0,34 % поваренной соли); во вторую HS-группу – животные, также подвергнутые ложной операции, но получавшие высокосолевою диету (4 % NaCl); в третью NE-группу – крысы, подвергнутые ¼ нефрэктомии (НЭ), получавшие стандартную диету; в четвертую HS+ NE-группу – крысы, подвергнутые ¼ НЭ, получавшие высокосолевою рацион (4 % NaCl). Артериальное давление (АД) измеряли на хвосте манжеточным методом («Систола», Россия), МЦР оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии («ЛДФ ЛАКК-ОП», Россия). Реактивность микрососудов кожи оценивали по изменению показателя МЦР до и после ионофореза ацетилхолина (АХ) и нитропрусида натрия (НП). На основании оценки спектральных характеристик флуктуаций показателя МЦР, полученных с помощью Вейвлет-анализа, рассчитывали величину эндотелиального, нейрогенного и миогенного тонуса микрососудов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 4 мес после ¼ НЭ у крыс отмечалось снижение экскреторной функции почек. У крыс на высокосолевою диете отмечалось увеличение уровня мочевины крови. Величина АД у крыс SO+HS-группы значительно не отличалась от контрольных животных SO-группы (131 ± 8 и 125 ± 4 мм рт. ст. соответственно, NS), НЭ приводила к значимому росту уровня АД (135 ± 5 мм рт. ст. у крыс NE-группы и 145 ± 7 мм рт. ст. – у NE+HS-группы). Средний показатель МЦР был больше у крыс, получавших высокосолевою диету (SO+HS- и NE+HS-группы), по сравнению с животными соответствующей группы, получавшими стандартный рацион. Сочетание НЭ и высокосолевою нагрузки оказывает ингибирующее влияние на амплитуду колебаний интенсивности перфузии во всех исследованных диапазонах: эндотелиальном, нейрогенном и миогенном, при этом расчетная величина тонуса микрососудов кожи в трех диапазонах оказалась наибольшей у крыс NE+HS-группы. Во всех экспериментальных группах реактивность на АХ была снижена по сравнению с SO-группой, а после ионофореза НП средний показатель перфузии значительно снижался только в группах животных, получавших высокосолевою рацион: SO+HS и NE+HS. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокосолевою диета у крыс с начальной стадией дисфункции почек способствует подъему уровня АД, снижению натрийуреза по сравнению с животными с НЭ, получавшими стандартный рацион. При избыточном потреблении поваренной соли у крыс после НЭ увеличивается интенсивность кожной МЦР при одновременном снижении вариативности показателя МЦР. Высокосолевою диета у крыс с НЭ модифицирует характеристики спектральных составляющих флуктуаций показателя МЦР, указывая на усиление тонических влияний на микрососуды кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. При гипернатриевой нагрузке у животных с ¾ НЭ наблюдается снижение реактивности кожных микрососудов на АХ и НП, которая опосредована как снижением продукции NO эндотелием, так и снижением чувствительности ГМК к NO.

**Ключевые слова:** крысы, дисфункция почек, микроциркуляция, поваренная соль, артериальное давление, эксперимент

Для цитирования: Иванова Г.Т., Хасун М.Х., Парастаева М.М., Румянцев А.Ш., Береснева О.Н. Влияние избыточного потребления соли на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у крыс с дисфункцией почек. *Нефрология* 2024;28(1):105-115. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115. EDN: SMKCYB

## INFLUENCE OF EXCESSIVE SALT CONSUMPTION ON THE FUNCTIONAL STATE OF MICROVASCULAR VESSELS OF THE SKIN OF RATS WITH RENAL DYSFUNCTION

Galina T. Ivanova<sup>1</sup>✉, Mohamad H. Khasun<sup>2</sup>, Marina M. Parastaeva<sup>3</sup>, Aleksandr Sh. Rumyantsev<sup>4</sup>, Olga N. Beresneva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3,5</sup> Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Department of faculty therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup> ivanovagt@infran.ru . <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

<sup>2</sup> nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

<sup>3</sup> marina\_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>4</sup> rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>5</sup> beresnevaolga@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Cardiovascular complications are common in chronic kidney disease (CKD). The relationship between the cardiovascular system and the kidneys is complex and diverse, but the question of the mechanisms of the influence of excess NaCl consumption on the functional state of blood vessels during renal dysfunction remains relevant. **THE AIM:** to evaluate the effect of a high-salt diet on the functional state of microcirculatory vessels (MCR) of the skin in rats at an early stage of renal dysfunction. **MATERIAL AND METHODS.** The study was conducted on Wistar rats. The first SO group included animals subjected to sham surgery (SO) and receiving a standard diet (0.34% NaCl); in the second, HS group – animals that also underwent a sham operation, but received a high-salt diet (4% NaCl); in the third, NE group – rats subjected to ¾ nephrectomy (NE) and receiving a standard diet; the fourth, HS+ NE group included rats subjected to ¾ NE and fed a high-salt diet (4% NaCl). Blood pressure (BP) was measured in the tail using the cuff method (Sistola, Russia), MCR was assessed using laser Doppler flowmetry (LDF). The reactivity of skin microvessels was assessed by changes in the MCR index before and after iontophoresis of acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (NP). Based on the assessment of the spectral characteristics of fluctuations in the MCR index obtained using Wavelet analysis, the value of endothelial, neurogenic and myogenic microvascular tone was calculated. **RESULTS.** 4 months after ¾ NE, rats showed a decrease in the excretory function of the kidneys. In rats on a high-salt diet, an increase in blood urea levels was noted. The blood pressure in rats of the SO+HS group did not significantly differ from the control animals of the SO group (131 ± 8 and 125 ± 4 mmHg, respectively, NS), NE led to a significant increase in blood pressure (135 ± 5 mmHg in rats of the NE group, and 145 ± 7 mmHg – in the NE+HS group). The average MCR was higher in rats receiving a high-salt diet (SO+HS and NE+HS groups), compared with animals of the corresponding group receiving a standard diet. The combination of NE and high-salt load has an inhibitory effect on the amplitude of fluctuations in the intensity of perfusion in all studied ranges: endothelial, neurogenic and myogenic, while the calculated value of skin microvascular tone in three ranges was the highest in NE+HS group rats. In all experimental groups, the reactivity to AH was reduced compared with the SO group, and after NP iontophoresis, the average perfusion rate significantly decreased only in groups of animals receiving a high-salt diet: SO+HS and NE+HS. **CONCLUSION.** A high-salt diet in rats with an initial stage of renal dysfunction contributes to an increase in blood pressure and a decrease in natriuresis compared with animals with NE who received a standard diet. With excessive consumption of table salt in rats after NE, the intensity of cutaneous MCR increases, while reducing the variability of the MCR index. A high-salt diet in rats with NE modifies the characteristics of the spectral components of fluctuations in the MCR index, indicating an increase in tonic effects on skin microvessels in the endothelial, neurogenic and myogenic ranges. With hypernatrionic load, animals with ¾ NE have a decrease in the reactivity of cutaneous microvessels to AH and NP, which is mediated by both a decrease in endothelial NO production and a decrease in MMC sensitivity to NO.

**Keywords:** rats, kidney dysfunction, microcirculation, salt, blood pressure, experiment

**For citation:** Ivanova G.T., Khasun M.H., Parastaeva M.M., Rumyantsev A.Sh., Beresneva O.N. Influence of excessive salt consumption on the functional state of microvascular vessels of the skin of rats with renal dysfunction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):105-115. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115. EDN: SMKCYB

### ВВЕДЕНИЕ

Взаимоотношения между сердечно-сосудистой системой и почками настолько сложны и многообразны, что позволило определять их термином кардиоренальный континуум. Эта взаимосвязь отчетливо проявляется при развитии дисфункции

почек. Так, у пациентов с ХБП часто наблюдаются кардиоваскулярные осложнения, в частности, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, снижение дилатирующей способности сосудов различного типа [1]. Нарушения функции сосудов при ХБП во многом связаны с развитием

воспалительного процесса, атеросклерозом [2], усилением жесткости сосудов [3] и могут значительно усугубляться при потреблении повышенного количества поваренной соли.

Ранее полагали, что избыток натрия в диете оказывает патологическое влияние посредством увеличения АД, а снижение потребления соли имеет выраженный антигипертензивный эффект [4]. Показана положительная корреляция между количеством потребления соли и ростом уровня АД [5]. Влияние избыточного поступления натрия на уровень АД может быть опосредовано различными механизмами, дискуссия о которых идет до настоящего времени [6, 7].

Однако эффекты повышенного потребления натрия оказываются не такими однозначными. Рост АД при избыточном потреблении соли наблюдается не у всех людей и экспериментальных животных. Так, в наших исследованиях потребление яванскими макаками в течение 12 мес рациона, содержащего 4% соли, не изменяло уровень АД, однако, вызывало нарушение систолической и диастолической функции сердца [8]. У крыс линии Wistar высокосолевая нагрузка также не оказывала гипертонического действия [9]. Одной из причин различий в чувствительности к соли могут быть генетические межлинейные особенности, например, у крыс Wistar и SD. Нечувствительность к диетическому натрию принято называть сольрезистентностью. Она выявлена как у людей [10], так и у экспериментальных животных, получающих высоконатриевый рацион [9, 11].

Роль почек в регуляции баланса натрия в организме сложно переоценить. Именно от сохранения способности почек выводить избыточное количество натрия, поступившего с пищей, во многом зависит состояние натриевого и водного обмена. Основной путь участия почек в уменьшении уровня АД при гипернатриевой диетической нагрузке включает снижение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, что приводит к усилению экскреции натрия с мочой. Этот механизм тубулогломерулярной обратной связи опосредован, в частности, синтезом ангиотензина и NO [12]. При повышенной чувствительности к соли характерно снижение активности ренин-ангиотензиновой системы [13].

Избыточное потребление поваренной соли, сопровождающееся ростом АД, приводит к дисбалансу натрия в организме, снижению его экскреции с мочой и накоплению в тканях, особенно в мышцах и коже [14]. При прогрессировании ХБП у пациентов также отмечено увеличение накопления натрия в коже [15]. Аналогичный эффект на-

блюдался и у части здоровых людей, получавших высокосолевою нагрузку [16]. Вопрос о механизмах взаимосвязи между накоплением натрия в коже при избыточном потреблении, уровнем АД и чувствительностью к соли до сих пор не нашел своего разрешения [17].

Методическим приемом, позволяющим неинвазивно оценить функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла как у людей, так и в эксперименте на животных, является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), особенно в сочетании с оценкой реактивности на тестирующее воздействие – введение в кожу вазодилаторных агентов посредством ионофореза [18, 19].

Показано, что при ХБП у больных наблюдается эндотелиальная дисфункция, выражающаяся в снижении величины ответа сосудов микроциркуляторного русла кожи на ионофорез ацетилхолина (АХ), и реакция на АХ коррелирует с уменьшением скорости клубочковой фильтрации [20]. Наши исследования на модели 5/6 НЭ у крыс также показали снижение реактивности кожного кровотока как на эндотелийзависимый (АХ), так и на независимый от эндотелия (нитропруссиднатрия, НП) вазодилаторные агонисты [21]. Однако 5/6 НЭ сопровождается патологией почек, соответствующей 3–4 степени ХБП, тогда как наиболее интересными являются начальные нарушения функции сосудов при ХБП, поскольку их диагностика позволит раньше применить адекватную терапию и предупредить развитие фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поэтому наше внимание было направлено на изучение состояния микрососудов кожи на ранних стадиях ХБП, которые моделировали резекцией 3/4 почечной ткани. НЭ была дополнена высокосолевою диетой для оценки влияния натриевой нагрузки на реактивность микрососудов кожи.

Таким образом, учитывая особое значение почек в регуляции баланса натрия, а также роль кожи как депо натрия, особенно при высокосолевою нагрузке, целью работы было оценить методом ЛДФ влияние высокосолевого рациона на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у крыс на ранней стадии дисфункции почек.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование проведено на взрослых самцах крыс стока Wistar (Центр коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН). Все манипуляции с животными выполнены в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической

комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протоколы №06/03 от 6 марта 2023 г. и №03/27 от 27 марта 2023 г.). Крысы были случайным образом распределены на 4 группы, по 10 животных. Начальная масса тела крыс составляла в среднем  $241 \pm 13$  г. В первую SO-группу вошли животные, подвергнутые ложной операции (sham operation), получавшие стандартный рацион (0,34 % NaCl); во вторую HS-группу – животные, также подвергнутые ложной операции, но получавшие высокосолевою диету (high salt, 4% NaCl); в третью NE-группу – крысы, подвергнутые резекции  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек, получавшие стандартную диету; в четвертую HS+ NE-группу – крысы, подвергнутые  $\frac{3}{4}$  НЭ, получавшие высокосолевою рацион (4% NaCl). Высокосолевою рацион получали орошением стандартного комбикорма насыщенным раствором поваренной соли с последующим высушиванием. Доступ к воде и корму был ad libitum. Длительность эксперимента составляла 16 нед.

Модель дисфункции почек создавали путем резекции  $\frac{3}{4}$  части почечной ткани в два этапа. Перед операцией крысы были наркотизированы 10 мг/кг тилетамин-золазепамом («Золетил100», «Virbac Sante Animale», Франция) с премедикацией 5 мг/кг «Рометаром» («Biovet», Чешская Республика). На первом этапе удаляли полюса левой почки ( $\frac{1}{2}$  часть почки), через неделю на втором этапе удаляли правую почку полностью. Для сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. Ложную операцию (ЛО) выполняли аналогично нефрэктомии. Для этого почки выводили из операционной раны, декапсулировали и без резекции помещали обратно.

До начала эксперимента, а также в конце срока наблюдения у бодрствующих крыс измеряли артериальное давление на хвосте манжеточным методом с помощью установки для изменения АД у грызунов «Систола» (Россия), также оценивали ЧСС.

Перед окончанием эксперимента у крыс, находящихся в индивидуальных метаболических камерах, собирали мочу в течение 24 ч, измеряли суточный диурез в условиях пищевой и водной депривации и отбирали аликвоты мочи для определения содержания натрия.

Через 4 мес после НЭ у крыс проводили анализ МЦР кожи в покое, а также изучали реактивность микрососудов кожи после ионофореза вазодилаторных агентов – АХ и НП. МЦР оценивали методом ЛДФ с помощью анализатора лазерной микроциркуляции крови «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Длина волны исходящего излу-

чения была 1064 нм, мощность лазерного излучения на выходе волоконного оптического зонда – не более 1 мВт. Калибровку «нулевого» показания проводили на специальном диске из фторопласта, встроенном в прибор.

Для регистрации ЛДФ-граммы крыс наркотизировали тилетамин/золазепамом (20 мг/кг, «Золетил 100», «Virbac Sante Animale», Франция). Анализатор размещали на дорсолатеральной поверхности поясничной части спины крысы, с которой предварительно была удалена шерсть. Датчик располагался свободно на поверхности кожи, не сдавливая микрососуды. Исходное расположение датчика фиксировали, чтобы стандартизировать место анализа после проведения ионофореза вазоактивных агентов. По результатам записи флуктуаций показателя МЦР в коже проводили Вейвлет-анализ, который позволял оценить периодические составляющие этих колебаний в различных диапазонах. В зависимости от генеза принято выделять 5 диапазонов спектра: 0,01–0,05 Гц – эндотелиальный, 0,15–0,4 Гц – миогенный, 0,05–0,15 Гц – нейрогенный, 2–5 Гц – сердечный и 0,4–2,0 Гц – дыхательный [33]. В наших экспериментах мы оценивали только эндотелиальный, нейрогенный и миогенный диапазоны.

Для оценки вазодилаторной реактивности сосудов кожи использовали обладающие сосудорасширяющим свойством АХ («Sigma-Aldrich», США) и НП («ICN Biomedicals», США), которые в течение 2 мин вводили в кожу методом ионофореза 1% раствора соответствующего вазодилатора с помощью прибора для ионофореза «ЭЛФОР-ПРОФ» (Россия).

Исследование показателей МЦР у каждой крысы выполняли в четыре этапа, ЛДФ записывали в течение 8 мин на каждом этапе. Сначала регистрировали исходную ЛДФ-грамму, затем проводили ионофорез АХ на этом же участке кожи, после чего снова записывали ЛДФ-грамму. Аналогичный протокол использовали для исследования реакции МЦР на НП. Зоны оценки МЦР для каждого агониста не перекрывались.

По результатам ЛДФ оценивали следующие показатели. Показатель МЦР – среднее значение амплитуды МЦР за период наблюдения, Kv – коэффициент вариации амплитуды МЦР, максимальные значения колебаний перфузии в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) диапазонах. На основе полученных характеристик проводили расчет эндотелиального (ЭТ) компонента сосудистого тонуса по формуле:

$$\text{ЭТ} = (b \times P) / (Aэ \times P),$$

где ЭТ – эндотелиальный тонус, b – среднее

квадратическое отклонение показателя МЦР, Р – среднее артериальное давление, Аэ – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне, М – среднее значение показателя МЦР.

Нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонус рассчитывали аналогично, заменяя в формуле Аэ на соответствующие тонусу Ан или Ам.

Эвтаназию животных осуществляли декапитацией, после которой отбирали образцы крови для биохимического анализа. Содержание креатинина, мочевины и натрия в сыворотке крови, а также содержание натрия в моче определяли с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что величина систолического АД у крыс SO+HS-группы к концу наблюдения значимо не отличалась от контрольных животных SO-группы ( $131 \pm 8$  и  $125 \pm 4$  мм рт. ст. соответственно, NS), однако, НЭ приводила к значимому росту уровня АД до  $135 \pm 5$  мм рт. ст. у крыс NE-группы, а максимальный подъем величины АД отмечался при сочетании НЭ и высокосолевого нагрузки – до  $145 \pm 7$  мм рт. ст. – у NE+HS-группы.

Через три месяца после  $\frac{3}{4}$  НЭ у крыс уровень мочевины в сыворотке крови повышался в среднем в 1,9 раза (рис. 1). Высокосолевая диета как у ЛО оказывала существенно меньший эффект, а у НЭ-крыс не оказывала влияния на уровень мочевины в сыворотке крови. Уровень креатинина в сыво-

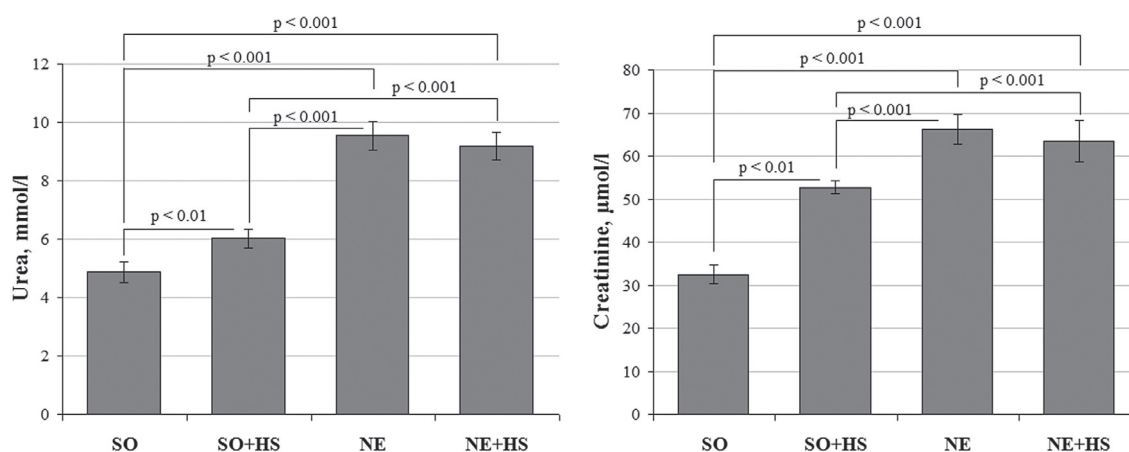


Рисунок 1. Влияние избыточного потребления поваренной соли на содержание мочевины (Urea) и креатинина (Creatinine) в сыворотке крови ложнооперированных и нефрэктомированных крыс. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

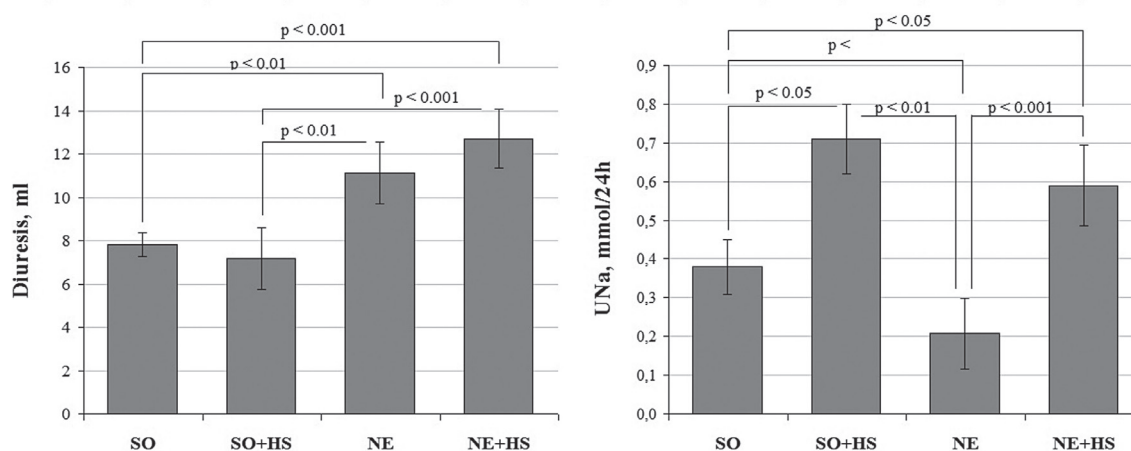


Рисунок 2. Влияние избыточного потребления поваренной соли на суточный диурез (Diuresis) и натрийурез (UNA, mmol/24h) у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

Рисунок 3. Влияние избыточного потребления поваренной соли на средний показатель микроциркуляции в коже (Cutaneous perfusion) и коэффициент вариации показателя перфузии (Kv) у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после 3/4 нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после 3/4 нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

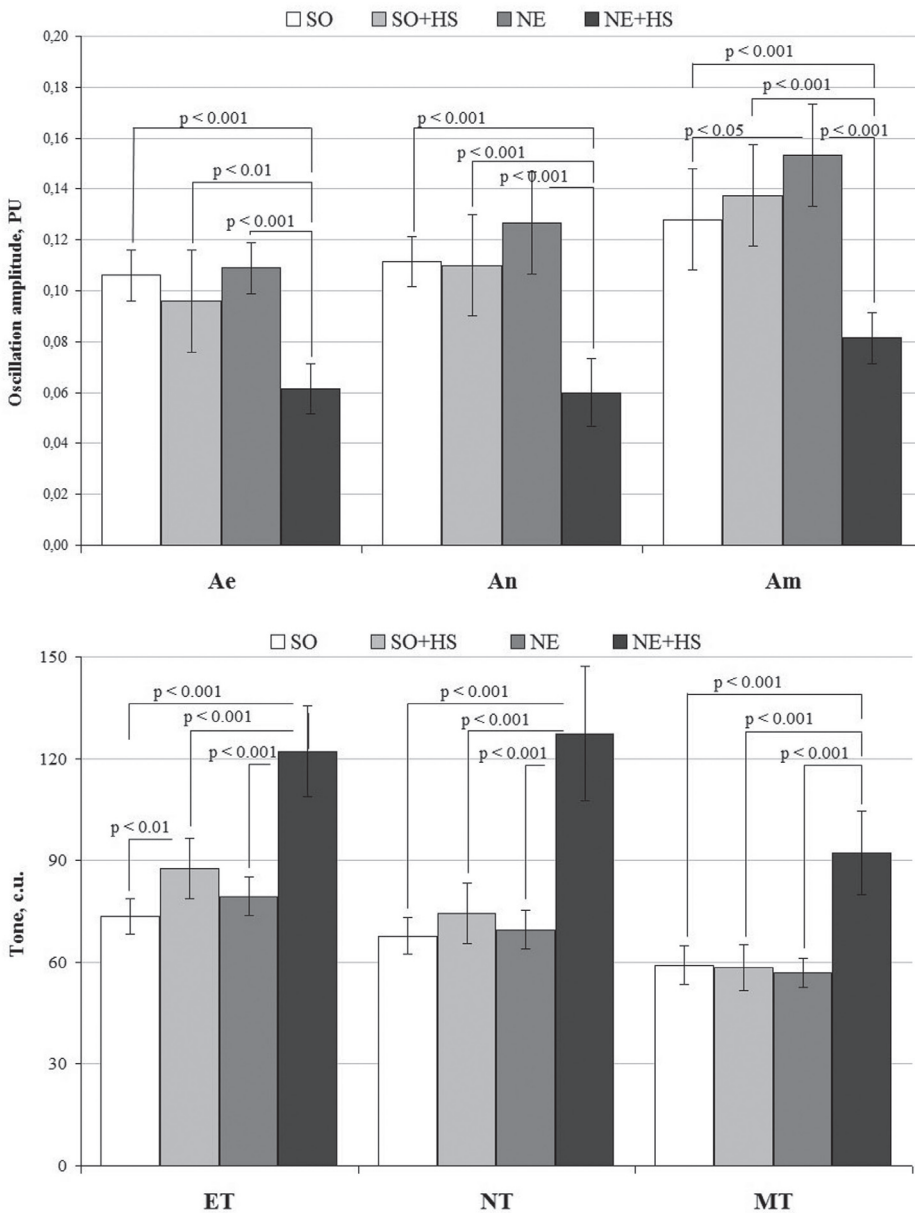
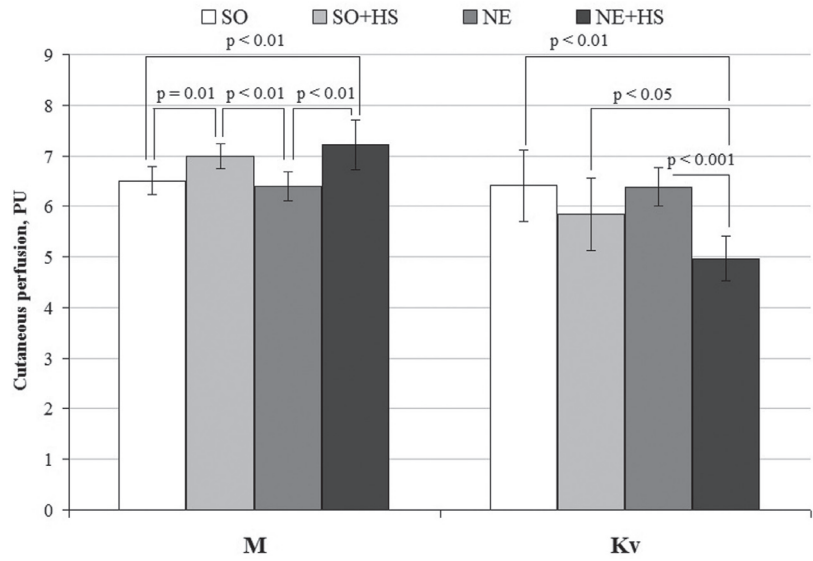


Рисунок 4. Влияние избыточного потребления поваренной соли на амплитуду осцилляций показателя перфузии (Oscillation amplitude) в коже в эндотелиальном (Ae), нейрогенном (An) и миогенном (Am) спектральных диапазонах и расчетную величину эндотелиального (ET), нейрогенного (NT) и миогенного (MT) тонуса (Tone) у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после 3/4 нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после 3/4 нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

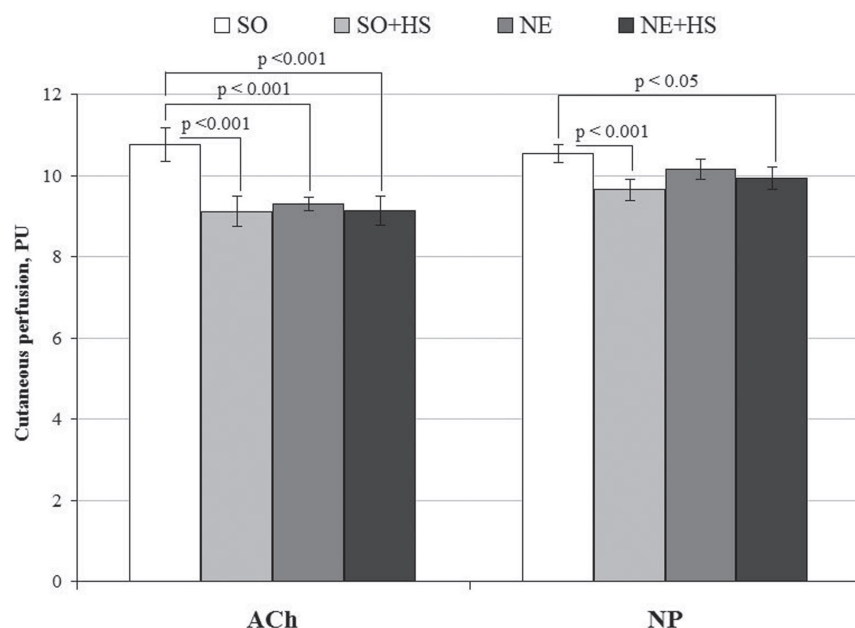


Рисунок 5. Влияние избыточного потребления поваренной соли на средний показатель микроциркуляции в коже (Cutaneous perfusion) после ионофореза ацетилхолина (ACh) и нитропрусида натрия (NP) у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка.  $p$  – значимость различий между группами.

ротке крови ЛО-крыс, получавших высокосолевою диетическую нагрузку, повышался на 62,5 %, тогда как у крыс после НЭ прирост креатинина составил 106,2 % у NE- и 96,9 % – у NE+HS-групп.

Избыточное потребление поваренной соли у ЛО-крыс (SO+HS) не оказывало влияния на диурез, измеренный в условиях водной депривации, относительно контрольной группы (SO). Однако суточный объем мочи был значимо выше у двух групп крыс с дисфункцией почек, при этом не было отличий между соответствующей группой на высокосолевым и стандартном рационе (рис. 2). В то же время, натрийурез значимо увеличивался при высокосолевою нагрузке как у НЭ-крыс, так и у ЛО.

У животных с НЭ, получавших стандартный корм, отмечено снижение объема экскретируемого натрия в среднем на 18,5 % по сравнению с SO-группой, а у крыс с НЭ на высокосолевою рационе – в среднем на 16,9 % по сравнению с SO+HS-группой.

Оценку состояния МЦР русла кожи начинали с исследования показателей исходной перфузии у крыс. Средний показатель МЦР был значимо больше у крыс, получавших высокосолевою диету, как у SO+HS-группы, так и у NE+HS-группы, по сравнению с животными, получавшими стандартный рацион (рис. 3). При этом у крыс NE+HS-группы отмечался наименьший  $K_v$  по сравнению с остальными группами животных.

Вейвлет-анализ спектральных составляющих флуктуаций показателя перфузии выявил, что сочетание НЭ и высокосолевою нагрузки оказывает ингибирующее действие на амплитуду колебаний интенсивности перфузии во всех исследованных

диапазонах: эндотелиальном, нейрогенном и миогенном (рис. 4), при этом и расчетная величина тонуса сосудов МЦР русла в трех диапазонах оказалась наибольшей именно у крыс NE+HS-группы. Кроме того, у животных SO+HS-группы был повышен эндотелиальный тонус по сравнению с SO-группой.

На следующем этапе оценивали реактивность сосудов МЦР-русла на действие вазодилаторных агонистов. Исследования показали, что во всех экспериментальных группах реактивность на АХ была снижена, величина показателя перфузии после ионофореза АХ оказалась значимо меньше, чем в контрольной SO-группе (рис. 5).

После ионофореза НП средний показатель перфузии значимо снижался только в группах животных, получавших высокосолевою рацион: SO+HS и NE+HS, а у животных после  $\frac{3}{4}$  НЭ при нормальном содержании соли в диете отмечалось лишь небольшое, статистически незначимое снижение реакции микрососудов после действия НП по сравнению с контрольной SO-группой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что избыточное потребление соли способствует увеличению азотистых показателей в сыворотке крови даже у ложнооперированных крыс. Потребление высокосолевого рациона у крыс без резекции почечной ткани не оказывало гипертензивного действия, тогда как после  $\frac{3}{4}$  НЭ избыточное поступление натрия модифицировало уровень АД, приводя к развитию артериальной гипертензии. При этом уровень АД оказался выше, чем у крыс с НЭ, но получавших

стандартный рацион. Натрий участвует в регуляции АД посредством различных механизмов [22]. В настоящее время доминирует точка зрения, что влияние избытка диетического натрия на уровень АД опосредуется не только и не столько увеличением объема внеклеточной жидкости, а в большей степени за счет влияния на осмоляльность сыворотки крови, вызывая повреждение тканей за счет усиления метаболических и воспалительных нарушений [23, 24]. Можно предположить, что в условиях целостности почек сохраняется способность экскретировать избыток поступившего с кормом натрия и сохранить нормальный его баланс в организме, тогда как удаление  $\frac{3}{4}$  ткани почек приводит к нарушению (снижению) выведения натрия почками, при этом его накопление оказывает патологическое действие на функцию сердечно-сосудистой системы. Несколько сниженный, хотя статистически незначимый (ввиду большого разброса показателя) натрийурез у высокосолевых крыс после НЭ по сравнению с животными SO+HS-группы может косвенно свидетельствовать о нарушении процессов экскреции натрия с мочой. Важно, что крысы обеих высокосолевых групп не различаются по содержанию натрия в сыворотке крови, и поддержание уровня натрия в крови при снижении его выведения почками может быть обусловлено перераспределением избытка натрия в тканях, в частности, ретенцией его кожей. Ионы натрия способны удерживаться в связанном с гликозаминогликанами состоянии в интерстициальном пространстве кожи, но при избыточном количестве натрия процесс связывания нарушается, и развивается гиперосмос интерстиция кожи [25]. Этот процесс может приводить к ремоделированию и изменению функционального состояния микроциркуляторного русла кожи.

Наши результаты оценки состояния исходной перфузии кожи оказались несколько неожиданными. Так, средний показатель микроциркуляции был значимо выше у животных, получавших высокосолевую диету, независимо от удаления почечной ткани. А дисфункция почек на раннем этапе не оказывала значимого влияния на интенсивность перфузии кожи в покое. Величина показателя микроциркуляции у крыс, содержащихся на стандартном рационе, не различалась между животными с интактными почками и подвергнутыми НЭ, т.е. после удаления  $\frac{3}{4}$  почечной паренхимы в коже сохранялся нормальный уровень перфузии. В то же время, диетическая гипернатриевая нагрузка приводила к росту уровня микроциркуляции в коже и снижению вариабельности флуктуаций показателя МЦР, о чем свидетельствует более

низкий  $K_v$ . Причем наибольшее снижение показателя наблюдалось при сочетании НЭ и высокосолевого рациона. Снижение  $K_v$  рассматривается как признак снижения эффективности регуляторных влияний на сосуды МЦР-русла и считается неблагоприятным фактором [26], поскольку становится затруднительной тонкая подстройка кровотока по микрососудам адекватно меняющимся потребностям.

Вейвлет-преобразование колебаний интенсивности кровотока позволяет косвенно оценить степень участия различных путей в регуляции тонуса сосудов микрососудистого русла [18]. Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что высоконатриевая нагрузка у животных на ранней стадии дисфункции почек значительно уменьшает амплитуду флуктуаций кровотока во всех исследованных спектральных диапазонах – эндотелиальном, нейрогенном и миогенном.  $\frac{3}{4}$  НЭ без высокосолевого рациона не оказывает значимого влияния на спектральные характеристики исходной МЦР. Эти результаты несколько отличаются от наших предыдущих исследований, которые обнаружили повышение эндотелиального, нейрогенного и миогенного тонуса микрососудов кожи после  $\frac{5}{6}$  НЭ [21]. Различия в результатах можно объяснить тяжестью ХБП после НЭ – резекция  $\frac{5}{6}$  части почек сопровождается развитием ХБП, соответствующей 3–4 стадии у человека [21], а при удалении  $\frac{3}{4}$  части почечной паренхимы наблюдаются менее выраженные изменения биохимических, морфометрических и физиологических параметров, характерные для начальной степени дисфункции почек [27]. Амплитуда колебаний показателя микроциркуляции обратно пропорциональна расчетной величине тонуса в соответствующем диапазоне, следовательно, можно говорить, что при избыточном потреблении натрия у крыс с начальной степенью нарушений функции почек тонус сосудов микроциркуляторного русла повышен вследствие усиления влияния регуляторных путей. Амплитуда колебаний показателя МЦР в эндотелиальном диапазоне отражает более всего состояние артерий и артериол и связана с эффективностью влияний на тонус вазоактивных веществ, продуцируемых эндотелием, в частности, NO [28]. Вероятно, повышенный эндотелиальный тонус у нефрэктомированных крыс, получавших избыточное количество NaCl, развивается вследствие нарушения NO-зависимой дилатации сосудов микроциркуляторного русла. О такой возможности свидетельствуют результаты наших исследований *in vitro*, показавшие, что у крыс на высокосолевого рациона в аорте и верхней брыже-

ечной артерии подавляется реактивность на АХ как вследствие снижения синтеза NO эндотелием, так и снижения чувствительности ГМК к NO [9].

Амплитуда флуктуаций показателя микроциркуляции в нейрогенном диапазоне более всего зависит от выраженности симпатических экстравазальных влияний на сосуды [26], которая усиливается после НЭ [29].

Происхождение миогенных колебаний показателя перфузии связывают с синусоидальными колебаниями просвета артериол вследствие флуктуации потоков  $Ca^{2+}$  через мембраны ГМК, опосредованной функционированием локальных пейсмейкеров [26]. В наших исследованиях высоконатриевый рацион у крыс с удалением части функционирующих нефронов, в отличие от нефрэктомированных животных, получавших стандартную диету, приводил к повышению миогенного тонуса, что может свидетельствовать о исходно сниженной дилатации микрососудов кожи.

Для оценки функционального состояния сосудов МЦР кожи у крыс было проведено сравнение величины показателя МЦР до и после ионофореза вазодилаторов. Результаты показали, что во всех экспериментальных группах относительно контроля была снижена реактивность микрососудов к действию эндотелийзависимого вазодилатора АХ. Сниженная реакция кожного кровотока на АХ была показана нами ранее у животных после 5/6 НЭ [21]. Кроме того, было продемонстрировано снижение АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий (*in vitro* и *in vivo*) у крыс после НЭ [21], а также у животных, получавших высокосолевой рацион [9, 30]. Вызванное избыточным потреблением натрия снижение реакции кожного кровотока после ионофореза АХ показано, в частности, на мышах. Авторы отметили, что характер ответа микрососудистого русла кожи в некоторой степени отражал реакцию МЦР-русла коры почек [19]. Таким образом, развитие эндотелиальной дисфункции, характерной чертой которой является снижение вазорелаксации на АХ, является неспецифическим нарушением функционального состояния сосудов различного типа, которое развивается при патологических состояниях, в частности при избыточном потреблении поваренной соли и ХБП.

Для оценки эндотелийнезависимой реактивности сосудов микроциркуляторного русла крыс использовали ионофорез НП, экзогенного источника NO. Оказалось, что снижение реакции на НП наблюдается только при высоконатриевой диете, независимо от резекции почечной ткани.  $3/4$  НЭ не подавляет вызванную НП дилатацию.

Наши предыдущие исследования на модели 5/6 НЭ выявили снижение дилатации на ионофорез НП [21]. Однако, как уже было отмечено выше, 5/6 НЭ приводит к более выраженным по сравнению с  $3/4$  НЭ нарушениям функции почек и повреждению эндотелия и ГМК сосудов.

Развитие нарушений функционального состояния сосудов МЦР-русла при потреблении высокосолевого рациона крысами с начальной стадией патологии почек может быть следствием наблюдающегося как при избыточном потреблении соли, так и при ХБП, негативного действия на эндотелий и ГМК воспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уремических токсинов, модификации симпатических и парасимпатических экстравазальных влияний, снижения циркулирующего ангиотензина, ретенции натрия в коже с отеком интерстиция и других неспецифических изменений [31–34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокосолевая диета у крыс с начальной стадией дисфункции почек способствует подъему уровня АД, снижению натрийуреза по сравнению с животными с  $3/4$  НЭ, получавших стандартный рацион. При избыточном потреблении поваренной соли у крыс после НЭ происходит некоторое увеличение интенсивности кожной микроциркуляции при одновременном снижении вариативности показателя МЦР. Высокосолевая диета у крыс с резекцией  $3/4$  функционирующих нефронов модифицирует характеристики спектральных составляющих флуктуаций показателя микроциркуляции, указывая на усиление тонуса микрососудов кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. При гипернатриевой нагрузке у животных с  $3/4$  НЭ наблюдается снижение реактивности сосудов микроциркуляторного русла на АХ и НП. Наблюдаемая эндотелиальная дисфункция микрососудов может быть опосредована как снижением продукции NO эндотелием, так и снижением чувствительности ГМК к NO.

**Соблюдение этических стандартов.** Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 06/03). Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, Jansen F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approach-

- es. *J Mol Med* 2021;99(3):335–348. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02037-7>
2. Masuda C, Dohi K, Sakurai Y, Bessho Y, Fukuda H, Fujii S et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Presence and Severity of Aortic Stenosis in Patients at High Risk for Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:31 <https://doi.org/10.1186/1476-7120-9-31>
  3. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, El Esper N, Shahapuni I et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens* 2010;28:163–169. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328331b81e>
  4. Jablonski KL, Racine ML, Geolfos CJ, Gates PE, Chonchol M, McQueen MB et al. Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:335–343. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.010>
  5. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Vinceti M. Sodium intake and risk of hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational cohort studies. *Curr Hypertens Rep* 2022;24:133–144. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01182-9>
  6. Brown RB. Salt-Sensitive Hypertension: Mediation by Salt-Induced Hypervolemia and Phosphate-Induced Vascular Calcification. *Clin Med Insights Cardiol* 2023;6:17:11795468231158206. <https://doi.org/10.1177/11795468231158206>
  7. Balafa O, Kalaitzidis RG. Salt sensitivity and hypertension. *J Hum Hypertens* 2021;35(3):184–192. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00407-1>
  8. Kulikov AN, Beresneva ON, Ivanova GT Parastaeva MM, Bogdanova EO, Kayukov IG et al. Cardioprotective Effect of Soy Protein on a High-Salt Diet in Cynomolgus Monkeys. *J Evol Biochem Phys* 2023;59:969–981. <https://doi.org/10.1134/S0022093023030286>
  9. Lobov GI, Ivanova GT. Regulation of Arterial Tone in Rats Fed a Long-Term High-Salt Diet. *J Evol Biochem Phys* 2021;57:145–155. <https://doi.org/10.1134/S0022093021010142>
  10. Du MF, Yao S, Zou T, Mu JJ, Zhang XY, Hu GL et al. Associations of plasma uromodulin and genetic variants with blood pressure responses to dietary salt interventions. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2021;23(10):1897–1906. <https://doi.org/10.1111/jch.14347>
  11. Zicha J, Řezáčová L, Vaněčková I. Nitric oxide and salt resistance in Dahl rats: no role of inducible NO synthase. *Physiol Res* 2023;72(1):123–127. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935047>
  12. Bovée DM, Cuevas CA, Zietse R, Danser AHJ, Mirabito Colafella KM, Hoorn EJ. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;319(5):F729–F745. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00407.2020>
  13. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M, Watanabe T, Otsuki M, Felder RA, et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr* 2010;92(1):77–82. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29028>
  14. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schroder A et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int.* 2014;85(4):759–767. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.367>
  15. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C, et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1867–1876. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060662>
  16. Selvarajah V, Maki-Petaja KM, Pedro L, Bruggraber SFA, Burling K, Goodhart AK et al. Novel mechanism for buffering dietary salt in humans: effects of salt loading on skin sodium, vascular endothelial growth factor C, and blood pressure. *Hypertension* 2017;70(5):930–937. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.117.10003>
  17. Selvarajah V, Connolly K, McEniery C, Wilkinson I. Skin sodium and hypertension: a paradigm shift? *Curr Hypertens Rep* 2018;20(11):94. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0892-9>
  18. Houben A, Martens RJH, Stehouwer CDA. Assessing microvascular function in humans from a chronic disease perspective. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(12):3461–3472. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020157>
  19. Begey AL, Liu KL, Lo M, Josset-Lamaugarny A, Picard N, Gauthier C et al. Cutaneous and renal vasodilatory response to local pressure application: A comparative study in mice. *Microvasc Res.* 2018;115:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.08.007>
  20. Lee S, Kim SJ. Effects of Normal Reference Range of Phosphorus and Corresponding PTH on Endothelial Function in CKD Patients. *Front Med (Lausanne)* 2022; 12:9:935977. doi: 10.3389/fmed.2022.935977
  21. Ivanova GT, Beresneva ON Functional State of Mesenteric Arteries and Vessels of the Skin Microcirculatory Bed in Rats with Experimental Kidney Dysfunction. *J Evol Biochem Phys* 2023;59:1648–1659. <https://doi.org/10.1134/S0022093023050150>
  22. Sánchez-Lozada LG, Madero M, Mazzali M, Feig DI, Nakagawa T, Lanasma MA et al. Sugar, salt, immunity and the cause of primary hypertension. *Clin Kidney J* 2023; 16(8):1239–1248. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad058>
  23. Bie P. Mechanisms of Sodium Balance: Total Body Sodium, Surrogate Variables, and Renal Sodium Excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;315:R945–R962. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2017>
  24. Rucker AJ, Rudemiller NP, Crowley SD. Salt, hypertension, and immunity. *Annu Rev Physiol* 2018;80:283–307. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121134>
  25. Titze J, Shakibaei M, Schaffhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na<sup>+</sup> storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(1):H203–208. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01237.2003>
  26. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М., 2005  
Krupatkin AI, Sidorov VV Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. М., 2005 (In Russ.)
  27. Bogdanova E, Sadykov A, Ivanova G, Zubina I, Beresneva O, Semenova N et al. Mild Chronic Kidney Disease Associated with Low Bone Formation and Decrease in Phosphate Transporters and Signaling Pathways Gene Expression. *Int J Mol Sci* 2023;24:7270. <https://doi.org/10.3390/ijms24087270>
  28. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvernmo HD, Kirkeboen KA. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc Res* 2003;65(3):160–171. [https://doi.org/10.1016/s0026-2862\(03\)00006-2](https://doi.org/10.1016/s0026-2862(03)00006-2)
  29. Drábková N, Hojná S, Zicha J, Vaněčková I. Contribution of selected vasoactive systems to blood pressure regulation in two models of chronic kidney disease. *Physiol Res* 2020;69(3):405–414. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934392>
  30. Priestley JR, Buelow MW, McEwen ST, Weinberg BD, Delaney M, Balus SF et al. Reduced angiotensin II levels cause generalized vascular dysfunction via oxidant stress in hamster cheek pouch arterioles. *Microvasc Res* 2013;89: 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.04.004>
  31. Lano G, Burtsey S, Sallée M. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel)* 2020;12(4):229. doi: 10.3390/toxins12040229
  32. Bovée DM, Uijl E, Severs D, Rubio-Beltrán E, van Veghel R, Maassen van den Brink A. et al. Dietary salt modifies the blood pressure response to renin-angiotensin inhibition in experimental chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320(4):F654–F668. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00603.2020>
  33. Allen LA, Schmidt JR, Thompson CT, Carlson BE, Beard DA, Lombard JH. High salt diet impairs cerebral blood flow regulation via salt-induced angiotensin II suppression. *Microcirculation* 2019;26(3):e12518. <https://doi.org/10.1111/micc.12518>
  34. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1867–76. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060662>

**Сведения об авторах:**

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: ivanovagt@infran.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Доц. Хасун Мохамад 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

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

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

**About the authors:**

Leading researcher Ivanova Galina T., PhD. Biol. sciences  
199034, Russia, St. Petersburg, nab. Makarova, D. 6. Federal State Budgetary Institution of Science, I. P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems. Tel.: 8

(812) 328-07-01, E-mail: ivanovagt@infran.ru ORCID: 0000-0003-0188-5173

Associate Professor Khasun Mohamad H., MD, PhD  
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru ORCID 0000-0002-5722-8693

Senior Researcher Parastaeva Marina M., PhD. Biol. sciences  
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Renal Physiology. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru . ORCID: 0000-0002-4526-8671

Prof. Rumyantsev Alexander Sh., MD, PhD, DMedSci  
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a. St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel.: +7 (812) 326-03-26. Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6–8. Pavlov St. Petersburg State Medical, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(911) 267-74-13, E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Senior Researcher Beresneva Olga N., PhD. Biol. sciences,  
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Scientific Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Kidney Physiology. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

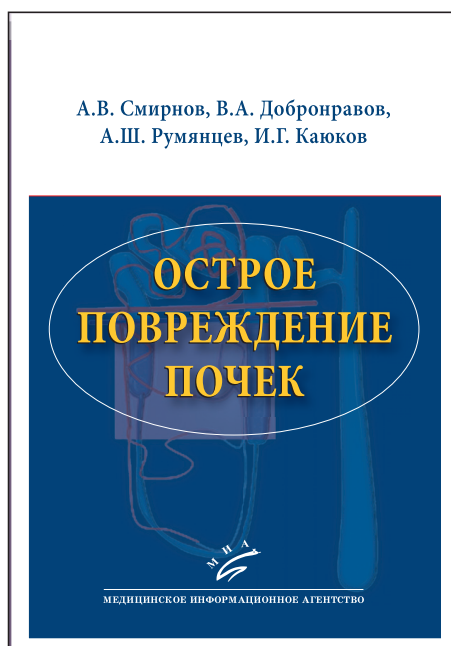
**Источники финансирования.** Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» и Госзадания № НИОКТР 121061700145-2.

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

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

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

Статья поступила в редакцию 29.11.2023;  
одобрена после рецензирования 10.01.2024;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 29.11.2023;  
approved after reviewing 10.01.2024;  
accepted for publication 19.01.2024



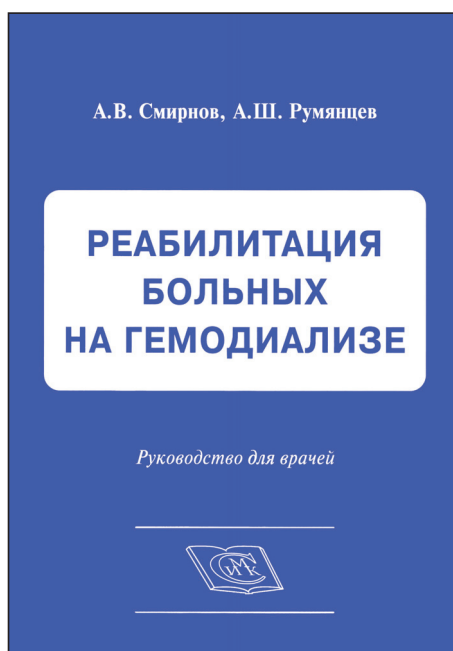
|                 |                                                                                                            |    |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Глава 1.</b> | <b>Концепция, классификации, эпидемиология ОПП</b><br>(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><br>(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<br>эпителия (ишемический тубулярный некроз).....     | 40 |
|                 | 2.3.2. Механизмы токсического повреждения тубулярного<br>эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)..... | 52 |
|                 | 2.3.3. Пигментный острый тубулярный некроз.....                                                            | 59 |
|                 | 2.3.4. Повреждение и регенерационные процессы при<br>тубулярном некрозе.....                               | 63 |
|                 | 2.4. Механизмы ОПП при повреждении клубочка<br>(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<br>(острый интерстициальный нефрит).....                     | 71 |
|                 | 2.6. Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....                                                           | 74 |
|                 | Литература.....                                                                                            | 76 |

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков  
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

|                 |                                                                                                                                 |     |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Глава 3.</b> | <b>Клиника и диагностика острого повреждения почек</b>                                                                          |     |
|                 | (А.В. Смирнов).....                                                                                                             | 80  |
| 3.1.            | Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики ..... | 80  |
| 3.2.            | Предиктивная диагностика острого повреждения почек .....                                                                        | 84  |
| 3.2.1.          | Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....                                               | 84  |
| 3.2.2.          | Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....                                                     | 87  |
| 3.2.3.          | Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина) .....    | 94  |
| 3.3.            | Презентационная диагностика острого повреждения почек .....                                                                     | 106 |
| 3.3.1.          | Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....                                                                 | 107 |
| 3.3.2.          | Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....                                                        | 110 |
| 3.3.3.          | Диагностика неолитурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....                    | 147 |
| 3.3.4.          | Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....                                                        | 149 |
|                 | Литература.....                                                                                                                 | 194 |
| <b>Глава 4.</b> | <b>Клинические синдромы острого повреждения почек</b>                                                                           |     |
|                 | (А.В. Смирнов).....                                                                                                             | 207 |
| 4.1.            | Клинические синдромы гипоперфузии почек.....                                                                                    | 207 |
| 4.1.1.          | Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....                                                                | 207 |
| 4.1.2.          | Гиповолемический синдром.....                                                                                                   | 217 |
| 4.1.3.          | Кардиоренальные синдромы .....                                                                                                  | 228 |
| 4.1.4.          | Синдром интраабдоминальной гипертензии .....                                                                                    | 238 |
| 4.1.5.          | Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....                                                                                    | 242 |
| 4.1.6.          | Острый макроваскулярный синдром .....                                                                                           | 252 |
| 4.1.7.          | Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз .....                                                         | 254 |
| 4.2.            | Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек .....                                                                       | 255 |
| 4.2.1.          | Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....                                                                     | 256 |
| 4.2.2.          | Острый микроваскулярный синдром.....                                                                                            | 267 |
| 4.3.            | Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек .....                                                                 | 280 |
| 4.3.1.          | Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция .....                                                        | 280 |
| 4.3.2.          | Синдром острого токсического тубулярного некроза .....                                                                          | 283 |
| 4.3.3.          | Острый гем-пигментный синдром .....                                                                                             | 286 |
| 4.3.4.          | Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....                                                                        | 295 |
|                 | Литература.....                                                                                                                 | 298 |

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков  
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)</b> .....                                | 305 |
| 5.1. Профилактика ОПП.....                                                                                     | 305 |
| 5.2. Лечение преренального ОПП.....                                                                            | 320 |
| 5.3. Лечение ренального ОПП.....                                                                               | 329 |
| 5.4. Лечение постренального ОПП.....                                                                           | 333 |
| 5.5. Нутритивная поддержка при ОПП.....                                                                        | 334 |
| 5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП.....                                                              | 339 |
| 5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП.....                                                               | 350 |
| Литература.....                                                                                                | 352 |
| <b>Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек</b> .....                          | 357 |
| 6.1. Особенности острого повреждения почек у детей<br>(Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова).....                   | 357 |
| 6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей.....                                                           | 357 |
| 6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей.....                                                                          | 359 |
| 6.1.3. Этиология ОПП у детей.....                                                                              | 359 |
| 6.1.4. Диагностика ОПП у детей.....                                                                            | 361 |
| 6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей.....                                                                        | 364 |
| 6.1.6. Терапия ОПП у детей.....                                                                                | 365 |
| 6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей.....                                                                        | 368 |
| Литература.....                                                                                                | 370 |
| 6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....                                               | 371 |
| 6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис.....                                                         | 371 |
| 6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе.....                                                                          | 373 |
| 6.2.3. Профилактика сепсиса.....                                                                               | 378 |
| 6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....                                                             | 379 |
| Литература.....                                                                                                | 383 |
| 6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни<br>(А.Ш. Румянцев).....                                   | 383 |
| 6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь.....                                                                           | 383 |
| 6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....                                                                 | 387 |
| 6.3.3. Лечение ожоговой болезни.....                                                                           | 388 |
| Литература.....                                                                                                | 392 |
| 6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев).....                                             | 393 |
| 6.4.1. Терминология и определения.....                                                                         | 393 |
| 6.4.2. Этиопатогенез.....                                                                                      | 394 |
| 6.4.3. Эпидемиология.....                                                                                      | 395 |
| 6.4.4. Клиника и диагностика.....                                                                              | 396 |
| 6.4.5. Профилактика и лечение.....                                                                             | 397 |
| 6.4.6. Заключение.....                                                                                         | 411 |
| Литература.....                                                                                                | 412 |
| 6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе<br>(Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....                            | 415 |
| Литература.....                                                                                                | 428 |
| 6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях<br>(И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....                 | 430 |
| Литература.....                                                                                                | 444 |
| 6.7. Острое повреждение почек после трансплантации<br>гемопозитических стволовых клеток<br>(К.А. Смирнов)..... | 446 |
| Литература.....                                                                                                | 467 |
| Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков).....                                                                    | 472 |



|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Авторский коллектив</b> .....                                                                                                              | 8   |
| <b>Предисловие</b> .....                                                                                                                      | 9   |
| <b>Глава 1.</b> Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....  | 11  |
| 1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев) .....                                                     | 19  |
| 1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов) .....                                      | 19  |
| <b>Глава 2.</b> Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности..... | 44  |
| 2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....                                                          | 44  |
| 2.1.1. Виды нарушений функций организма человека .....                                                                                        | 44  |
| 2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности .....                                                                                             | 45  |
| 2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева) .....                                          | 47  |
| Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3 .....                                                                                                      | 73  |
| <b>Глава 3.</b> Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного .....                                          | 91  |
| 3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев) .....                        | 91  |
| 3.1.1. Диетическая оценка .....                                                                                                               | 92  |
| 3.1.2. Субъективная глобальная оценка .....                                                                                                   | 95  |
| 3.1.3. Функциональные тесты .....                                                                                                             | 97  |
| 3.1.4. Лабораторная оценка .....                                                                                                              | 97  |
| 3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....                                                                           | 99  |
| 3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом..... | 106 |

|                                                                                                                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом .....                                                                                   | 111        |
| А. Потребление белка .....                                                                                                                                                                                      | 111        |
| Б. Калорийность диеты .....                                                                                                                                                                                     | 112        |
| В. Потребления основных минералов .....                                                                                                                                                                         | 113        |
| 3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....                                                                                                                                                   | 115        |
| 3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский) .....                                                                                                                                                          | 117        |
| <b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>                                                                                                                                               | <b>125</b> |
| 4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....                                                                                        | 126        |
| 4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев)..... | 135        |
| 4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....                                                                                                                             | 135        |
| 4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....                                                                                                                              | 139        |
| 4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы .....                                                                                                                  | 146        |
| 4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга .....                                                                                                                               | 149        |
| 4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга .....                                                                                                                                  | 151        |
| 4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....                                                                                         | 153        |
| 4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....                                                                                                                                     | 158        |
| 4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....                                                                                                                                            | 159        |
| 4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....                                                                                                                                            | 161        |
| 4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой .....                                                                                                                                               | 169        |
| 4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок .....                                                                                                                        | 174        |
| 4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....                                                                                                                              | 176        |
| Приложения .....                                                                                                                                                                                                | 188        |
| Примерный комплекс упражнений I двигательного режима .....                                                                                                                                                      | 188        |
| Примерный комплекс упражнений II двигательного режима .....                                                                                                                                                     | 189        |
| Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....                                                                                                                                                     | 190        |
| 4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....                                                                                                                    | 192        |
| 4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....                                                                                              | 195        |
| Приложения .....                                                                                                                                                                                                | 198        |
| Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д .....                                                                                                  | 198        |
| Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....                                                                                                            | 203        |
| Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД .....                                                                                             | 203        |
| Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД .....                                                                                            | 204        |

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2022 года в связи с появлением ГОСТа Р 7.0.7–2021 в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед загрузкой файлов статьи на сайт журнала «Нефрология» просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, рассматриваться не будут.

Для удобства Вашей работы на нашем сайте размещены ряд шаблонов, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Статьи могут быть представлены в одном из следующих разделов:

- передовые
- обзоры и лекции;
- оригинальные (клинические или экспериментальные исследования);
- наблюдения из практики;
- методические сообщения;
- дискуссия;
- материалы для последиplomного 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.). Упоминаются 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). Названия 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 ризунков согласно требованиям типографии.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

#### **Подготовка статей**

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации

в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Направляя статью в Редакцию, автор(ы) принимает положения Этики и Политики Журнала Нефрология.

3. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word.

4. Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.

5. Текст набран с двойным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.

6. Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, расположенном на странице «О журнале».

7. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то выполнены требования документа Обеспечение слепого рецензирования.

#### **Авторские права**

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY NC ND), которая позволяет другим распространять данную работу в неизменном виде и в некоммерческих целях с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся неэксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

#### **Приватность**

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

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

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

**E-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru)**

**интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>**

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