

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ
World Kidney Day

ХБП И COVID-19
CKD and COVID-19

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХБП
Endothelial dysfunction in CKD

ЭУТИРЕОИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХБП
Euthyroid pathology in CKD

НУТРИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХБП
Nutritional disorders in CKD

ПРОТЕОМ И МИКРОБИОТА МОЧИ ПРИ УРОЛИТИАЗЕ
Proteome and microbiota of urine in urolithiasis

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХБП
Myocardial remodeling in experiment CKD

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

2

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 • № 2 • 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. БАТАЗИН (Москва, Россия),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ
(Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; С.В. Байко (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук, профессор; А.Н. Бельских (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН; И.Н. Бобкова (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Г. Гадаев (Ташкент, Узбекистан) – доктор медицинских наук профессор; А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; В.М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Я.Ф. Зверев (Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.О. Конради (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; А.В. Набоков (Гановвер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Смирнов (Санкт-Петербург) – доктор медицинских наук профессор; Д.Ю. Соснин (Пермь, Россия) – доктор медицинских наук профессор; М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Цвиренко (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Е.М. Шилов (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 4 раза в год.

1. «Почта России»:

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

2. «Пресса России»:

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

Рекламодателям

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

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

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

Корректор Л.Н. Агапова

Переводчик К. Горбачёва

Художественное оформление обложки А.И. Приймак

Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору

за соблюдением законодательства в сфере

массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.

Сдан в набор 07.05.2024. Подписан в печать 02.07.2024.

Формат бумаги 60х90 1/8. Бумага офсетная.

Печать офсетная. Печ. л. 14,5. Тираж 150 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.

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. Есян

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

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ***Дорогие коллеги!***

Наш журнал выходит 4 раза в год.

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

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

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

Оформить подписку на территории РФ можно следующими способами:

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

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

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

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

I. Армения

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

II. Беларусь

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

III. Казахстан

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

IV. Узбекистан

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

V. Украина

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



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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Устранение пробелов в лечении почек: воплощение того, что мы знаем, в то, что мы делаем

Валери А. Ликс, Кэтрин Р. Таттл, Дина Абделлатиф, Рикардо Корреа-Роттер, Уинстан В.С. Фунг, Агнес Харис, Ли-Ли Сяо, Макрам Халиф, Лата А. Кумарасвами, Фиона Лауд, Васундхара Рагхаван, Стефанос Роумелиотис, Марианелла Сьерра, Ифеома Уласи, Билл Вонг, Сиу-Фаи Луи, Вассилиос Лиакопулос, Алессандро Балдуччи

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Неочевидные отдаленные последствия COVID-19 для почек. Обзор литературы

Федулкина Вероника Андреевна, Артамонова Александра Анатольевна

Оценка качества жизни больных, страдающих хронической болезнью почек, с учетом клинической вариабельности болезни

Раимкулова Нарина Робертовна, Кадирова Гульчехра Ганиевна, Усманова Умида Шухратовна

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

Острое повреждение почек легкой и средней степени тяжести у больных COVID-19

Головина Елена Николаевна, Ватазин Андрей Владимирович

Клинико-патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек и ее вклад в развитие когнитивных нарушений

Панченко Манэ Гарниковна, Гасанов Митхат Зульфугарович, Батюшин Михаил Михайлович, Казанская Адель Александровна, Аппаков Герман Игоревич

Клиническая значимость различных вариантов синдрома эутиреоидной патологии у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе

Алламова Гулбахар Гурбанбаевна, Дыгун Ольга Дмитриевна, Карунная Анна Викторовна, Есаян Ашот Мовсесович, Лукичев Борис Георгиевич, Волкова Анна Ральфовна, Краснова Екатерина Сергеевна, Майер Артур Алексеевич

LEADING ARTICLE

9 Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do

Valerie A. Luyckx, Katherine R. Tuttle, Dina Abdellatif, Ricardo Correa-Rotter, Winston W.S. Fung, Agnès Haris, Li-Li Hsiao, Makram Khalife, Latha A. Kumaraswami, Fiona Loud, Vasundhara Raghavan, Stefanos Roumeliotis, Marianella Sierra, Ifeoma Ulas, Bill Wang, Siu-Fai Lui, Vassilios Liakopoulos, Alessandro Balducci

REVIEWS AND LECTURES

23 Unobvious long-term effects of COVID-19 for kidneys. The literature review

Fedulkina Veronica A., Artamonova Alexandra A.

31 Assessment of the quality of life of patients suffering from chronic kidney disease depending on the clinical variability of the disease

Raimkulova Narina R., Kadirova Gulchekhra G., Usmanova Umida Sh.

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

37 Acute kidney injury of mild to moderate severity in patients with COVID-19

Golovina Elena N., Vatasin Andrey V.

43 Clinical and pathogenetic features of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and its contribution to the development of cognitive impairments

Panchenko Mane G., Gasanov Mitkhat Z., Batyushin Mikhail M., Kazanskaya Adel A., Appakov German I.

55 Clinical significance of various variants of euthyroid pathology syndrome in patients with end-stage chronic kidney disease on programmed hemodialysis

Allamova Gulbahar G., Dygun Olga D., Karunnaya Anna V., Yesayan Ashot M., Lukichev Boris G., Volkova Anna R., Krasnova Ekaterina S., Mayer Arthur A.

Нутритивные нарушения и выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии <i>Зарипова Элина Газинуровна, Альмухаметова Алсу Ильсуровна, Максудова Аделя Наилевна</i>	63	Nutritional disorders and survival rate of elderly and geriatric patients with CKD 3b-5 stage <i>Zaripova Elina G., Almukhametova Alsu I., Maksudova Adelya N.</i>
Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек <i>Бочкарева Вероника Олеговна, Петрова Марина Михайловна, Шимохина Наталья Юрьевна, Демко Ирина Владимировна, Обухова Ирина Александровна, Козлов Евгений Вячеславович</i>	69	Features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with chronic kidney disease <i>Bochkareva Veronika O., Petrova Marina M., Shimokhina Natalya Yu., Demko Irina V., Obukhova Irina A., Kozlov Evgeniy V.</i>
Концентрация Р-селектина в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек <i>Расулова Хуршидахон Абдубориевна, Аббасов Азиз Кабилович</i>	77	The concentration of p-selectin in the blood serum of patients with chronic kidney disease <i>Rasulova Khurshidakhon A., Abbasov Aziz K.</i>
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования		ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations
Роль микробиоты мочевого тракта и протеома мочи в патогенезе уrolithиаза <i>Верлов Николай Александрович, Бурдаков Владимир Станиславович, Иванова Любовь Алексеевна, Кулаков Игнатий Анатольевич, Богданов Алексей Александрович, Эмануэль Владимир Леонидович</i>	85	Role of urinary tract microbiota and urine proteome in urolithiasis pathogenesis <i>Verlov Nikolay A., Burdakov Vladimir S., Ivanova Lyubov A., Kulakov Ignatij A., Bogdanov Aleksey A., Emanuel Vladimir L.</i>
Влияние высокосолевого рациона на ремоделирование миокарда у крыс линии Wistar после нефрэктомии ¾ <i>Хасун Мохамад Халедович, Иванова Галина Тажимовна, Парастаева Марина Магрезовна, Богданова Евдокия Олеговна, Румянцев Александр Шаликович, Кучер Анатолий Григорьевич, Орлова Светлана Александровна, Береснева Ольга Николаевна</i>	94	Myocardial remodeling in wistar rats with renal dysfunction fed a high-salt diet <i>Khasun Mohamad H., Ivanova Galina T., Parastaeva Marina M., Bogdanova Evdokia O., Rumyantsev Alexander Sh., Kucher Anatoly G., Orlova Svetlana A., Beresneva Olga N.</i>
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
Ишемический инсульт: фокус на гиперурикемию <i>Юсупов Фуркат Абдулахатович, Юлдашев Акмал Акбарович</i>	104	Ischemic stroke: focus on hyperuricemia <i>Yusupov Furkat A., Yuldashev Akmal A.</i>
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	111	GUIDELINES FOR AUTHORS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

LEADING ARTICLE

© В.А. Ликс, К.Р. Таттл, Д. Абделлатиф и соавт., 2024
УДК 616.61-08

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-9-22

EDN: TCEXTL

УСТРАНЕНИЕ ПРОБЕЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕК: ВОПЛОЩЕНИЕ ТОГО, ЧТО МЫ ЗНАЕМ, В ТО, ЧТО МЫ ДЕЛАЕМ

Валери А. Ликс^{1,2,3,18,*}, Кэтрин Р. Таттл^{4,5,18,*}, Дина Абделлатиф⁶,
Рикардо Корреа-Роттер⁷, Уинстан В.С. Фунг^{8,*}, Агнес Харис⁹, Ли-Ли Сяо²,
Макрам Халиф^{10,19}, Лата А. Кумарасвами¹¹, Фиона Лауд^{10,19}, Васундхара Рагхаван^{10,19},
Стефанос Роумелиотис¹², Марианелла Сьерра^{10,19}, Ифеома Уласи¹³,
Билл Вонг^{10,19}, Сиу-Фан Луи¹⁴, Вассилиос Лиакопулос¹⁵, Алессандро Балдуччи¹⁶,
от имени Объединенного организационного комитета Всемирного Дня Почки¹⁷

¹ Отдел общественного и глобального здоровья, Институт эпидемиологии, биостатистики и профилактики, Цюрихский университет, г. Цюрих, Швейцария;

² почечное отделение, медицинский отдел, Женская больница Бригама, Медицинская школа Гарварда, г. Бостон, Массачусетс, США;

³ Отдел педиатрии и детского здоровья, Кейптаунский университет, г. Кейптаун, Южная Африка;

⁴ Медицинский исследовательский центр Провиденс, Северо-западная некоммерческая организация здравоохранения, г. Спокэн, Вашингтон, США;

⁵ Нефрологическое отделение, медицинский факультет, Университет Вашингтона, г. Сиэтл, Вашингтон, США;

⁶ Отделение нефрологии, Каирская университетская больница, г. Каир, Египет;

⁷ Отделение нефрологии и минерального метаболизма, Национальный институт медицинских наук и питания Сальвадора Зубирана, г. Мехико, Мексика;

⁸ Отдел медицины и терапии, больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, г. Шатин, Гонконг, Китай;

⁹ Нефрологическое отделение, больница Петефи, г. Будапешт, Венгрия;

¹⁰ Консультативная группа по связям с пациентами ISN;

¹¹ Исследовательский Почечный Фонд Тамилнада (TANKER), г. Ченнаи, Индия;

¹² 2-е отделение нефрологии, Медицинская школа при университетской больнице Эллинской американской образовательной ассоциации, Университет Аристотеля в Салониках, Салоники, Греция;

¹³ Медицинский факультет, Медицинский колледж Нигерийского университета, Итуку-Озалла, г. Энугу, Нигерия;

¹⁴ Отдел системы здравоохранения, политики и управления Гонконгского жокей-клуба, Китайский университет Гонконга, Гонконг, Китай;

¹⁵ 2-е отделение нефрологии, Медицинская школа при университетской больнице Эллинской американской образовательной ассоциации, Университет Аристотеля в Салониках, г. Салоники, Греция;

¹⁶ Итальянский почечный фонд, г. Рим, Италия

Эта статья опубликована в журнале «Kidney International» и перепечатана в нескольких журналах. Статьи используют идентичные концепции и формулировки, но отличаются незначительными стилистическими и орфографическими изменениями, деталями и объемом рукописи в соответствии со стилем каждого журнала. При цитировании этой статьи можно использовать любую из этих версий.

Контактная информация:

* Уинстан Фунг, Отдел медицины и терапии, больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, девятый этаж, Lui Che Woo Clinical Science Bldg, 32 Ngan Shing St, Шатин, Гонконг. E-mail: fws898@ha.org.hk

* Валери А. Ликс, Отдел общественного и глобального здоровья, Институт эпидемиологии, биостатистики и профилактики, Цюрихский университет, Хиршенграбен 84, Цюрих 8001, Швейцария. E-mail: valerie.luyckx@uzh.ch

* Кэтрин Р. Таттл, Медицинский исследовательский центр Провиденс, Северо-западная некоммерческая организация здравоохранения, 105 W 8th Avenue, Suite 250 E, Спокэн, Вашингтон 99204, США. E-mail: katherine.tuttle@providence.org

¹⁷ Состав Объединенного организационного комитета Всемирного Дня Почки приведен в Приложении.

¹⁸ VAL и KRT оба являются первыми авторами.

¹⁹ MK, FL, VR, MS и BW являются представителями пациентов в Консультативной группе по связям с пациентами Международного нефрологического общества.

РЕФЕРАТ

Исторически сложилось так, что на процесс перехода новых методов лечения из области клинических доказательств в повседневную практику уходит в среднем 17 лет. Учитывая существование в настоящее время высокоэффективных методов лечения, позволяющих предотвратить или отсрочить развитие и прогрессирование заболеваний почек, это слишком долгий срок. Настало время сократить разрыв между тем, что мы знаем, и тем, что мы делаем. Существуют четкие рекомендации по профилактике и управлению распространенными факторами риска развития заболеваний почек, такими как гипертония и диабет, но во всем мире лишь у части людей с этими заболеваниями установлен диагноз, а еще меньше – получают целевое лечение. Аналогичным образом подавляющее большинство людей, живущих

с заболеваниями почек, не знают о своем состоянии, поскольку на ранних стадиях оно часто протекает бессимптомно. И даже среди пациентов, которым диагноз был установлен, многие не получают надлежащего лечения по поводу болезни почек. Учитывая серьезные последствия прогрессирования болезни почек – утрату функции почек или смерть, – крайне важно начать лечение на ранних стадиях и должным образом. Возможности ранней диагностики и лечения заболеваний почек должны быть максимально расширены, начинаясь с уровня первичной медицинской помощи. Существуют множество систематических препятствий, начиная с самих пациентов и врачей и заканчивая уровнем системы здравоохранения и общественными факторами. Для сохранения и улучшения здоровья почек всех и каждого необходимо признать существование каждого из этих барьеров, чтобы разработать устойчивые решения и внедрять их без дальнейших задержек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; равенство, лечение заболеваний почек, общественное здоровье, Всемирный день почки

Перевод с английского Е.В. Паршиной под редакцией Е.В. Захаровой

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

Для цитирования: Валери А. Ликс, Кэтрин Р. Таттл, Дина Абделлатиф, Рикардо Корреа-Роттер, Уинстан В.С. Фунг, Агнес Харис, Ли-Ли Сяо, Макрам Халиф, Лата А. Кумарасвами, Фиона Лауд, Васундхара Рагхаван, Стефанос Роумелиотис, Марианелла Сьерра, Ифеома Уласи, Билл Вонг, Сиу-Фан Луи, Вассилиос Лиакопулос, Алессандро Балдуччи, от имени Объединенного организационного комитета Всемирного Дня Почки. Устранение пробелов в лечении почек: воплощение того, что мы знаем, в то, что мы делаем. *Нефрология* 2024;28(2):9-22. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-9-22. EDN: TCEXTL

MIND THE GAP IN KIDNEY CARE: TRANSLATING WHAT WE KNOW INTO WHAT WE DO

Valerie A. Luyckx^{1,2,3,18,}, Katherine R. Tuttle^{4,5,18,*}, Dina Abdellatif⁶, Ricardo Correa-Rotter⁷, Winston W.S. Fung^{8,*}, Agnès Haris⁹, Li-Li Hsiao², Makram Khalife^{10,19}, Latha A. Kumaraswami¹¹, Fiona Loud^{10,19}, Vasundhara Raghavan^{10,19}, Stefanos Roumeliotis¹², Marianella Sierra^{10,19}, Ifeoma Ulasi¹³, Bill Wang^{10,19}, Siu-Fai Lui¹⁴, Vassilios Liakopoulos¹⁵, Alessandro Balducci¹⁶; for the World Kidney Day Joint Steering Committee¹⁷*

¹ Department of Public and Global Health, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland;

² Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA;

³ Department of Paediatrics and Child Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa;

⁴ Providence Medical Research Center, Providence Inland Northwest Health, Spokane, Washington, USA;

⁵ Nephrology Division, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA;

⁶ Department of Nephrology, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt;

⁷ Department of Nephrology and Mineral Metabolism, National Medical Science and Nutrition Institute Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico;

⁸ Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China;

⁹ Nephrology Department, Péterfy Hospital, Budapest, Hungary;

¹⁰ ISN Patient Liaison Advisory Group;

¹¹ Tamilnad Kidney Research (TANKER) Foundation, Chennai, India;

¹² 2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece;

¹³ Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria;

¹⁴ Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong;

¹⁵ 2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece;

¹⁶ Italian Kidney Foundation, Rome, Italy

Contact Information:

* Winston Fung, Department of Medicine and Therapeutics, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Ninth Floor, Lui Che Woo Clinical Science Bldg, 32 Ngan Shing St, Shatin, Hong Kong. E-mail: fws898@ha.org.hk

* Valerie A. Luyckx, Department of Public and Global Health, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Hirschengraben 84, Zurich 8001, Switzerland. E-mail: valerie.luyckx@uzh.ch

* Katherine R. Tuttle, Providence Medical Research Center, Providence Inland Northwest Health, 105 W 8th Avenue, Suite 250 E, Spokane, Washington 99204, USA. E-mail: katherine.tuttle@providence.org

¹⁷ The World Kidney Day Joint Steering Committee is listed in the Appendix.

¹⁸ VAL and KRT are joint first authors.

¹⁹ MK, FL, VR, MS, and BW are patient representatives of the Patient Liaison Advisory Group of the International Society of Nephrology.

ABSTRACT

Historically, it takes an average of 17 years to move new treatments from clinical evidence to daily practice. Given the highly effective treatments now available to prevent or delay kidney disease onset and progression, this is far too long. The time is now to narrow the gap between what we know and what we do. Clear guidelines exist for the prevention and management of common risk factors for kidney disease, such as hypertension and diabetes, but only a fraction of people with these condi-

tions worldwide are diagnosed, and even fewer are treated to target. Similarly, the vast majority of people living with kidney disease are unaware of their condition, because in the early stages it is often silent. Even among patients who have been diagnosed, many do not receive appropriate treatment for kidney disease. Considering the serious consequences of kidney disease progression, kidney failure, or death, it is imperative that treatments are initiated early and appropriately. Opportunities to diagnose and treat kidney disease early must be maximized beginning at the primary care level. Many systematic barriers exist, ranging from patient to clinician to health systems to societal factors. To preserve and improve kidney health for everyone everywhere, each of these barriers must be acknowledged so that sustainable solutions are developed and implemented without further delay.

Keywords: chronic kidney disease; equity; kidney care; public health; World Kidney Day

Translated into Russian by E.V. Parshina, edited by E.V. Zakharova

Translation into Russian initiated by Russian Dialysis Society, and approved by WKD Steering Committee

For citation: Valerie A. Luyckx, Katherine R. Tuttle, Dina Abdellatif, Ricardo Correa-Rotter, Winston W.S. Fung, Agnès Haris, Li-Li Hsiao, Makram Khalife, Latha A. Kumaraswami, Fiona Loud, Vasundhara Raghavan, Stefanos Roumeliotis, Marianella Sierra, Ifeoma Ulasi, Bill Wang, Siu-Fai Lui, Vassilios Liakopoulos, Alessandro Balducci; for the World Kidney Day Joint Steering Committee. Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):9-22 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-9-22. EDN: TCEXTL

По меньшей мере каждый десятый человек в мире живет с заболеванием почек [1]. По данным исследования «Глобальное бремя болезней», в 2019 году более 3,1 миллиона смертей были связаны с нарушением функции почек, которое, тем самым, является седьмым ведущим фактором риска смерти во всем мире (рисунок 1) [2].

Однако глобальная смертность от всех заболеваний почек может фактически составлять от 5 до 11 миллионов случаев в год, если учитывать прогнозируемые потери жизни вследствие острого повреждения почек и отсутствия доступа к заместительной терапии при почечной недостаточности (ПН), особенно в условиях ограниченных ресурсов [3]. Такие высокие показатели смертности в мире отражают неравенство в профилактике, раннем выявлении, диагностике и лечении хронической болезни почек (ХБП) [4]. Показатели смертности от ХБП особенно высоки в некоторых регионах, в частности, в Центральной Латинской Америке и Океании (острова южной части Тихого океана), что указывает на необходимость принятия срочных мер [5].

ХБП также представляет собой значительное глобальное экономическое бремя, причем расходы растут экспоненциально по мере прогрессирования ХБП не только из-за затрат на диализ и трансплантацию, но и из-за многочисленных сопутствующих заболеваний и осложнений, которые накапливаются с течением времени [6, 7]. В США расходы на оплату услуг Medicare для всех бенефициаров с ХБП составили 86,1 млрд долларов в 2021 году (22,6 % от общих расходов) [8]. Данные по многим странам с более низким уровнем ресурсов, где большинство расходов оплачиваются пациентом самостоятельно, отсутствуют. В недавнем исследовании, проведенном во Вьетнаме, сообщалось, что затраты на одного пациента с ХБП

превышают сумму валового внутреннего продукта на душу населения [7]. В Австралии было подсчитано, что ранняя диагностика и профилактика ХБП могут сэкономить системе здравоохранения 10,2 млрд долларов в течение 20 лет [9].

Несмотря на региональные различия в причинах ХБП, факторы риска с наиболее высокими показателями популяционного воздействия на продолжительность жизни, скорректированную на возраст и наличие ХБП, были следующими: высокое артериальное давление (51,4%), высокий уровень глюкозы плазмы натощак (30,9%) и высокий индекс массы тела (26,5%) [10]. Эти же факторы риска являются и глобальными ведущими факторами риска смерти (рисунок 1). Только 40% и 60% людей с гипертензией и диабетом, соответственно, знают о своем диагнозе, и гораздо меньшая часть получают лечение и достигают целевых показателей [11, 12]. Более того, по крайней мере каждый пятый человек с гипертензией и каждый третий человек с диабетом имеет также и ХБП [13].

Значительную часть случаев ХБП можно предотвратить посредством модификации образа жизни, профилактики и контроля факторов риска, предотвращения развития острого повреждения почек, оптимизации охраны здоровья матери и ребенка, смягчения последствий изменения климата и устранения социальных и структурных детерминант здоровья [3]. Однако преимущества этих мер могут стать очевидными лишь через несколько поколений. Тем временем ранняя диагностика и стратификация риска создают возможности для назначения терапии, позволяющей замедлить, приостановить или даже обратить вспять течение ХБП [14]. Вызывает беспокойство тот факт, что осведомленность о ХБП среди людей с нарушением функции почек поразительно низка:

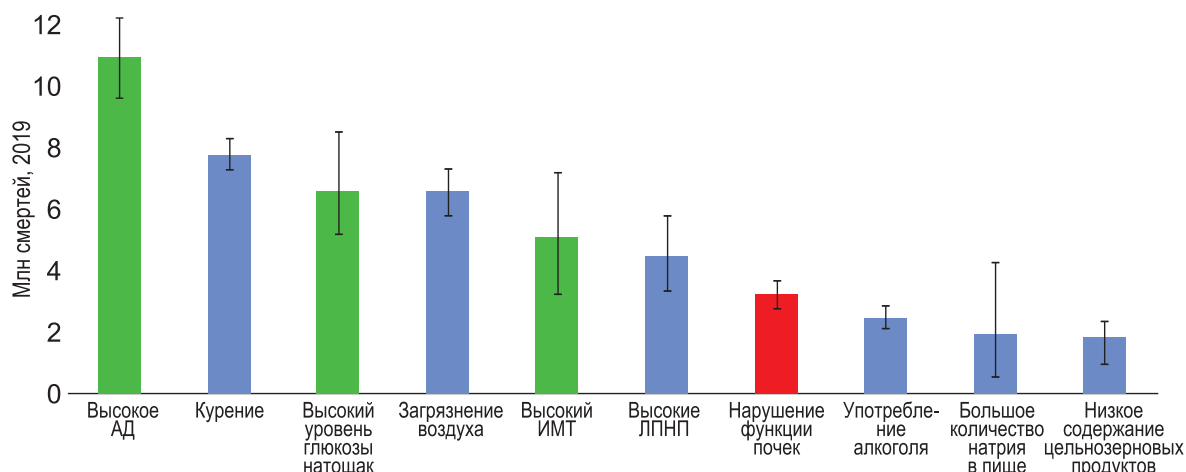


Рисунок 1. 10 ведущих глобальных факторов риска смерти для всех возрастных групп, 2019 г. Нарушение функции почек (определенное как расчетная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин на $1,73$ м² или отношение альбумина к креатинину ≥ 30 мг/г) стало седьмым ведущим глобальным фактором риска смерти 3-го уровня в 2019 году. Три ведущих глобальных фактора риска развития заболеваний почек, включая гипертензию, диабет и избыточный вес/ожирение, также являются и ведущими глобальными факторами риска смерти, поэтому необходимы комплексные стратегии, направленные на одновременное устранение всех факторов риска. Показатели приведены в миллионах случаев смерти, обусловленных соответствующими факторами риска. Приведены также границы доверительных интервалов. Распределение нарушения функции почек в зависимости от категории дохода и пола по данным Всемирного банка представлено на Дополнительном рисунке S1. Данные получены из исследования «Глобальное бремя болезней» [2]. ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица данных Глобального исследования бремени болезней: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

Figure 1. All ages, top 10 global risk factors for death, 2019. Kidney dysfunction (defined as estimated glomerular filtration rate <60 ml/min per 1.73 m² or albumin-to-creatinine ratio ≥ 30 mg/g) was the seventh leading global level 3 risk factor for death in 2019. The 3 leading global risk factors for kidney disease, including hypertension, diabetes, and overweight/obesity, are also leading global risk factors for death; therefore, holistic strategies are required to address all risk factors simultaneously. Ranking is depicted by millions if deaths are attributed to the risk factors. Error bars depict the confidence range. Global ranking of kidney dysfunction stratified by World Bank income category and gender is shown in Supplementary Figure S1. Data obtained from the Global Burden of Disease Study.2 BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein.

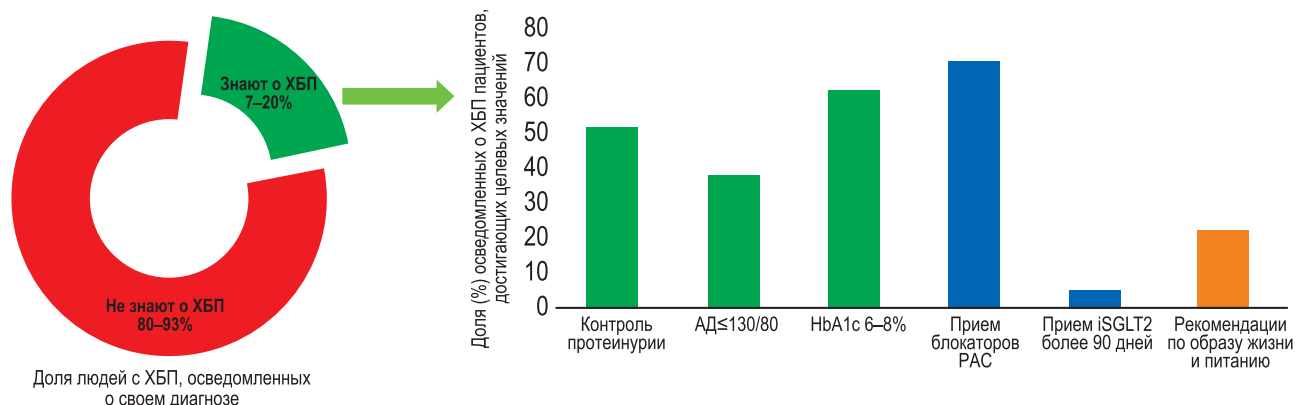


Рисунок 2. Доля людей с хронической болезнью почек (ХБП), которые знают о своем диагнозе и получают соответствующую медицинскую помощь, рекомендованную руководством. Доля людей с ХБП, которые знают о своем диагнозе, варьирует в глобальном масштабе и составляет от 7 до 20%. По мере прогрессирования стадии ХБП знания о ХБП увеличиваются. Среди пациентов с диагнозом ХБП средняя доля пациентов, получающих соответствующие препараты для замедления прогрессирования ХБП [ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2)], является неоптимальной, равно как и тех, кто достигает целевого уровня артериального давления, контролирует диабет и соблюдает рекомендации по питанию. Целевые показатели лечения, показанные на рисунке, соответствуют рекомендациям 2012 года «Болезнь почек: улучшение глобальных результатов» (KDIGO) [15]. Большинство данных получено из стран с более высоким уровнем ресурсов; в странах с более низким уровнем ресурсов эти показатели, вероятно, ниже. Приведены данные о доле пациентов, у которых артериальное давление достигает $<130/80$ мм рт. ст. Данные, полученные в предыдущих исследованиях [15–20], HbA1c, гемоглобин A1c.

Figure 2. Proportion of people with chronic kidney disease (CKD) who are aware of their diagnosis and are receiving appropriate guideline-recommended care. The proportion of people with CKD who are aware of their diagnosis varies globally, with rates ranging from 7% to 20%. As CKD stage worsens, knowledge of CKD increases. Among those with a diagnosis of CKD, the average proportion of patients receiving appropriate medication to delay CKD progression (renin-angiotensin-aldosterone system [RAS] inhibitors and sodium-glucose cotransporter 2 [SGLT2] inhibitors) is suboptimal as are those reaching target blood pressure, diabetes control, and nutrition advice. The treatment targets depicted in the figure follow the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guidelines [15]. Most data come from higher-resource settings; these proportions are likely lower in lower-resource settings. Data are shown for proportions of patients reaching blood pressure of $<130/80$ mm Hg. Data compiled from previous studies [15–20]. HbA1c, hemoglobin A1c.

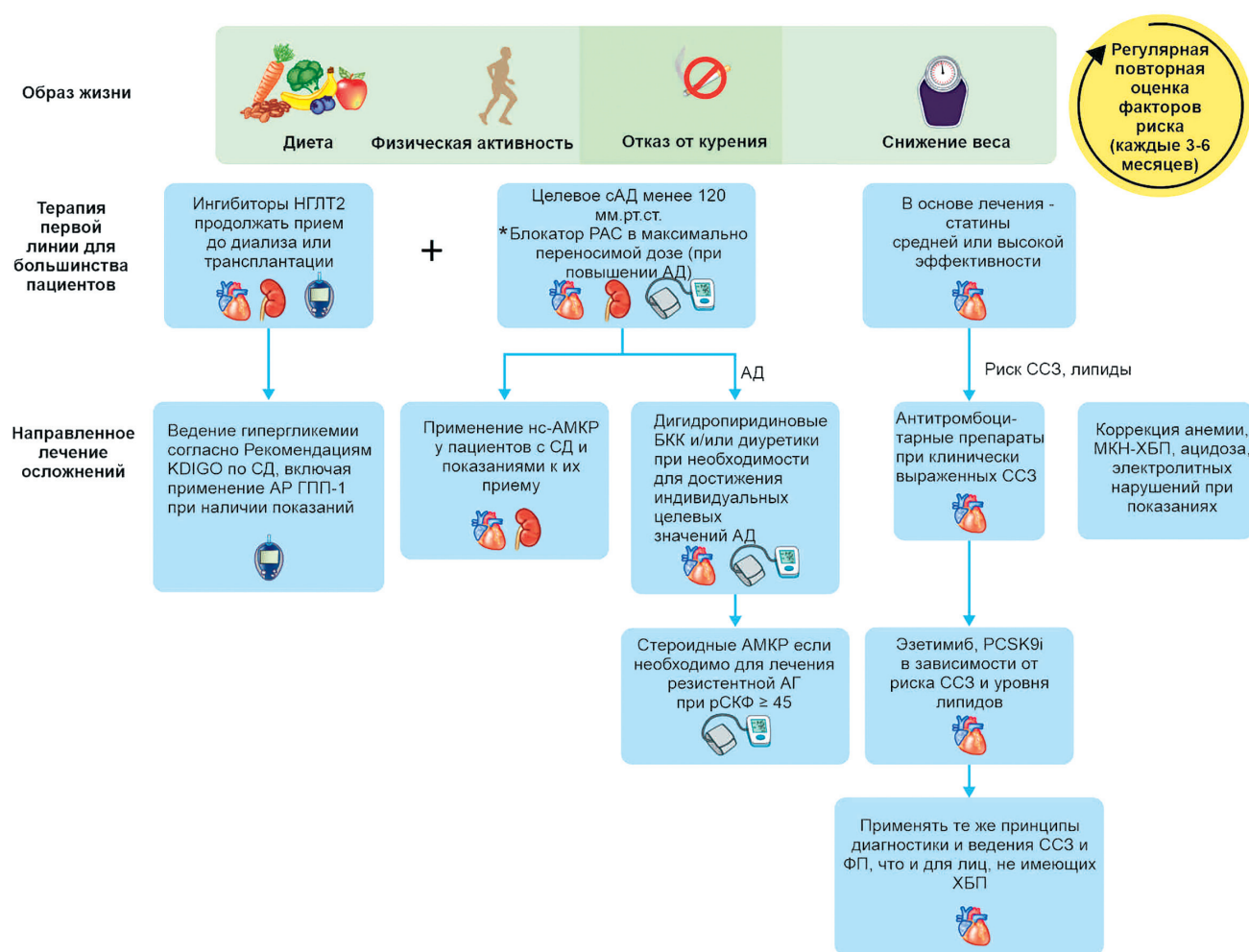


Рисунок 3. Рекомендуемый оптимальный образ жизни и терапевтическое лечение хронической болезни почек (ХБП) при сахарном диабете. Иллюстрация комплексного и целостного подхода к оптимизации здоровья почек у людей с ХБП. В дополнение к основным рекомендациям по коррективке образа жизни, контроль сахарного диабета, артериального давления (АД) и сердечно-сосудистых факторов риска является неотъемлемой частью лечения* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II должны быть терапией первой линии для контроля АД при наличии альбуминурии; в противном случае можно также рассмотреть возможность назначения дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) или диуретиков. Рисунок приведен из рабочей группы по ХБП «Болезни почек: улучшение глобальных результатов» (KDIGO). Руководство по клинической практике KDIGO 2024 для оценки и ведения хронической болезни почек. Kidney Int. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018.22> Авторское право © 2023, «Болезни почек: улучшение глобальных результатов» (KDIGO). Опубликовано Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ASCVD – атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание; CKD-MBD – минерально-костные нарушения при ХБП; eGFR – расчетная скорость клубочковой фильтрации; GLP-1 RA – агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1; HTN – гипертоническая болезнь; MRA – антагонист минералокортикоидных рецепторов; ns-MRA – нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов; PCSK9i – ингибитор пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9; RAS – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САД – систолическое артериальное давление; SGLT2i – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2.

Figure 3. Recommended optimal lifestyle and therapeutic management for chronic kidney disease (CKD) in diabetes. Illustration of a comprehensive and holistic approach to optimizing kidney health in people with CKD. In addition to the cornerstone lifestyle adjustments, attention to diabetes, blood pressure (BP), and cardiovascular risk factor control is integral to kidney care. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker should be first-line therapy for BP control when albuminuria is present; otherwise dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) or diuretic can also be considered. Figure reproduced from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018.22> Copyright © 2023, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HTN, hypertension; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; ns-MRA, nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist; PCSK9i, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; RAS, renin-angiotensin-aldosterone system; SBP, systolic blood pressure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.

от ~80 % до 95 % пациентов в различных регионах мира не знают о своем диагнозе (рисунок 2) [15–20]. Люди умирают из-за упущенных возможностей раннего выявления ХБП и оказания оптимальной помощи!

Что еще более важно, ХБП является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и по мере прогрессирования болезни почек смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и ПН становится конкурирующим риском [21]. Действительно, результаты исследования «Глобальное бремя болезней» 2019 года показали, что от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с нарушением функции почек, умерли больше людей (1,7 млн человек), чем от ХБП как таковой (1,4 млн человек) [2]. Поэтому лечение сердечно-сосудистых заболеваний также должно быть приоритетным для людей с ХБП.

Пробелы между знаниями и их реализацией в лечении болезней почек

На протяжении последних трех десятилетий стратегии профилактики и лечения ХБП опирались на прочную доказательную базу (рисунок 3) [19, 22].

Клинические практические рекомендации для ХБП ясны, однако, соблюдение этих рекомендаций не является оптимальным (см. рисунок 2) [15, 19, 20]. Независимо от причины, контроль основных факторов риска, особенно диабета и гипертензии, составляет основу оптимального лечения ХБП [19, 23]. Помимо изменения образа жизни и контроля факторов риска, первыми фармакологическими классами препаратов, доказавших способность защищать почки, были ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в виде ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина [14, 19] (рисунок 3). Однако, несмотря на то, что важное нефро- и кардиопротективное действие этих препаратов у лиц с ХБП известно в течение десятилетий, согласно реальным данным из электронных медицинских карт, их использование остается низким (см. рисунок 2). Например, в США, через ≥ 15 лет после последнего одобрения иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина для пациентов с ХБП и диабетом 2 типа, использование этих препаратов составляло лишь от 20 до 40 % [24]. И хотя более поздние данные свидетельствуют об увеличении частоты их назначения в этой популяции до 70 %, лишь 40 % продолжают принимать иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина более 90 дней [20]. Эти данные иллюстрируют пробелы как в назначении нефро-

протективных препаратов, так и в обеспечении непрерывности лечения, что может быть связано со стоимостью, отсутствием обучения пациентов, полипрагмазией и побочными эффектами [25].

Хотя первоначальный энтузиазм в отношении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ2) был основан на их преимуществах в лечении диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, беспрецедентные терапевтические преимущества были отмечены и в отношении ХБП. Уменьшение относительного риска при использовании ингибиторов НГЛТ2 приближается к 40 % для таких параметров, как значительное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, ПН и смерть в популяциях пациентов с ХБП, вызванной различными причинами, сердечной недостаточностью или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [26, 27]. Эти преимущества были получены при использовании ингибиторов НГЛТ2 в дополнение к стандартному лечению, включающему коррекцию факторов риска и блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Риск сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и смертности от всех причин также снижался у пациентов с ХБП [26]. Добавление ингибиторов НГЛТ2 к ингибиторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может отсрочить потребность в заместительной почечной терапии на несколько лет в зависимости от времени начала их приема [28]. Более того, у каждой 1000 пациентов с ХБП, получающих ингибиторы НГЛТ2 в дополнение к стандартной терапии, возможно таким образом предотвратить 83 смерти, 19 госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, 51 случай начала диализа и 39 эпизодов острого ухудшения функции почек [29].

Вызывает беспокойство тот факт, что рекомендованные руководства препараты, включая ингибиторы НГЛТ2, по-прежнему используются недостаточно (см. рисунок 2) [20, 24]. По данным регистра CURE-CKD, только 5 % и 6,3 % пациентов с ХБП и диабетом, соответственно, продолжали принимать ингибиторы НГЛТ2 и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 более 90 дней [24]. Примечательно, что отсутствие платной медицинской страховки и лечение в муниципальных учреждениях, а не в академических, было связано с меньшей вероятностью назначения ингибитора НГЛТ2, иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина среди пациентов с диабетом и ХБП [20]. В странах с низким и средним уровнем дохода разрыв между доказательной базой и внедрением методов лечения с доказанной

эффективностью еще больше, что обусловлено высокой стоимостью и непостоянной, несмотря на наличие дженериков, доступностью этих препаратов [30]. Такие пробелы в обеспечении оптимального лечения ХБП неприемлемы.

Помимо ингибиторов НГЛТ2, применение нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов в дополнение к стандартной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также продемонстрировало способность снижать риск прогрессирования ХБП, ПН, сердечно-сосудистых событий и смерти при диабете 2-го типа [31]. Расширяется спектр многообещающих терапевтических опций: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (NCT03819153, NCT04865770), ингибиторы альдостеронсинтазы (NCT05182840), двойные и тройные инкретины (дополнительная таблица S1) [26, 32]. Кроме этого, уже получены убедительные доказательства того, что у пациентов с ХБП и диабетом агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 снижают частоту сердечно-сосудистых событий, являются безопасной и эффективной сахароснижающей терапией и способствуют снижению веса [32].

Исторически сложилось так, что на процесс перехода новых методов лечения из области клинических доказательств в повседневную практику уходит в среднем 17 лет [33]. Учитывая, что миллионы людей с ХБП ежегодно умирают, это слишком долгий срок.

Устранение пробелов между тем, что мы знаем, и тем, что мы делаем

Отсутствие стратегий, глобальное неравенство

Политика в области здравоохранения

С момента начала реализации плана действий Всемирной организации здравоохранения по неинфекционным заболеваниям (НИЗ) в 2013 году наблюдается глобальный прогресс в увеличении доли стран, имеющих национальный план действий по НИЗ и специальные подразделения по НИЗ [34]. Однако ХБП включена в стратегии по НИЗ лишь примерно в половине стран [4]. Необходима политика, направленная на включение нефрологической помощи в основные пакеты медицинских услуг в рамках всеобщего охвата услугами здравоохранения (рисунок 4) [30].

Межведомственная политика должна также учитывать социальные детерминанты здоровья, которые являются основными факторами, повышающими риск развития ХБП и тяжесть заболевания, ограничивая возможности людей улучшить свое здоровье [3]. Прогресс сдерживает и недостаток

инвестиций в пропаганду здоровья почек, а также первичную и вторичную профилактику заболеваний почек [14].

Системы здравоохранения

Две основные цели всеобщего охвата услугами здравоохранения – обеспечить доступ к базовым медицинскими услугам и снизить финансовые издержки, связанные с медицинским обслуживанием. Однако одного только всеобщего охвата услугами здравоохранения недостаточно для обеспечения адекватного доступа к нефрологической помощи [3]. Необходимо совершенствовать системы здравоохранения и уделять приоритетное внимание качеству медицинской помощи, поскольку в условиях ограниченных ресурсов низкое качество медицинской помощи приводит к большему числу смертей, чем отсутствие доступа к ней [35]. Квалифицированная медицинская помощь требует наличия хорошо обученного медицинского персонала, стабильной доступности точной диагностики, надежной инфраструктуры и лекарственных средств и должна контролироваться в рамках постоянного процесса повышения качества (см. рисунок 4). Качество лекарственных препаратов, особенно в странах с низким уровнем дохода, может стать дополнительным препятствием для успешного лечения ХБП [36]. Регулирование и мониторинг производства лекарственных препаратов и стандартов качества важны для обеспечения безопасной и эффективной терапии. Стратегии поддержки регулирования и обеспечения качества следует разрабатывать с учетом локальных условий и рекомендаций, как неоднократно было подчеркнуто ранее [37].

Получение заслуживающих доверия и основанных на реальных данных доказательств необходимости выявления и лечения ХБП с учетом рисков, интервенций и исходов, а также затрат поможет перевести теоретическую рентабельность (в настоящее время доказанную в основном в странах с высоким уровнем дохода с минимальными данными в отношении других стран) в экономическую реальность [30, 38]. Скрининг должен включать оценку факторов риска ХБП, изучение семейного анамнеза, выявление возможных симптомов (обычно на поздних стадиях – утомляемость, снижение аппетита, отеки, зуд и т.д.), измерение артериального давления, измерение креатинина сыворотки, анализ мочи и определение отношения альбумина/белка к креатинину в моче в соответствии с существующими рекомендациями [19, 39]. Раннее воздействие на причины ХБП на уровне первичной медицинской помощи должно со временем уменьшить затраты за счет снижения



Рисунок 4. Спектр факторов, влияющих на своевременную и качественную помощь нефрологическим пациентам. ХБП – хроническая болезнь почек; НИЗ – неинфекционные заболевания.

Figure 4. Depiction of the spectrum of factors impacting implementation of timely and quality kidney care. CKD, chronic kidney disease; NCD, noncommunicable disease; UHC, universal health coverage.

частоты осложнений ХБП и ПН. Лекарственные препараты, необходимые для лечения заболеваний почек, уже включены в Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (таблица 1). Они должны предоставляться на национальном уровне в рамках всеобщего охвата услугами здравоохранения [40]. Фармацевтические компании должны предоставлять их по доступным ценам.

Проблемы первичной медицинской помощи, клиническая инертность

Медицинские работники

Нехватка специалистов первичного звена усугубляется ограниченной доступностью консультаций узких специалистов и врачей смежных специальностей как в странах с высоким уровнем дохода, так и в странах с низким уровнем дохода. Определение ролей и обязанностей в оказании нефрологической помощи имеет важное значение. Решения могут включать создание многопрофильных команд (врачи первичного звена, фармацевты, опытные специалисты, медсестры, психотерапевты, консультанты, диетологи и психиатры) с хорошо отлаженными механизмами взаимодействия и быстродоступными средствами связи внутри системы здравоохранения и между

специалистами для обеспечения помощи и принятия решений [41, 42]. Отток кадров в странах с низким уровнем дохода является сложной проблемой, и необходимо пытаться ее преодолеть.

Привлечение медицинских работников на местах позволяет сократить расходы на программы по борьбе с инфекционными заболеваниями в странах с низким уровнем дохода и может способствовать раннему выявлению, диагностике и лечению НИЗ [43]. Ведение ХБП согласно протоколам с возможной помощью электронных систем поддержки принятия решений хорошо сочетается с мероприятиями на местном уровне при участии врачей первичной помощи и поддержке со стороны нефрологов и других специалистов [44, 45]. В определенных условиях фармацевты, например, могут выявлять людей с диабетом или гипертензией, подверженных риску ХБП, на основании выданных им рецептов и предлагать тестирование на месте, а при необходимости и рекомендации [46]. Фармацевты также могут проводить сверку лекарственных препаратов и давать рекомендации по безопасности, эффективности и соблюдению режима приема лекарств. Социальные работники и фармацевты могут помочь пациентам с доступом к льготным лекарственным программам [46].

Таблица 1 / Table 1

Жизненно необходимые лекарственные препараты для пациентов с заболеваниями почек
Essential medicines for patients with kidney disease

Препарат/средство	Пример	Причина	В перечне основных лекарственных средств ВОЗ
Ингибиторы АПФ	Эналаприл, лизиноприл	Замедление прогрессирования ХБП, предотвращение развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта	Да
Блокаторы рецепторов ангиотензина	Лозартан, телмисартан	Замедление прогрессирования ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта	Да
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин, верапамил	Контроль артериального давления	Да
Петлевые диуретики	Фуросемид, торасемид	Эффективны при снижении СКФ, сердечной недостаточности	Да
Тиазидные диуретики	Гидрохлортиазид, метолазон, индапамид	Эффективны для контроля АД, особенно в афроамериканской популяции	Да
Ингибиторы НГЛТ2	Эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин	Контроль диабета, замедление прогрессирования ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний и снижение смертности	Да
Агонисты ГПП-1	Семаглутид	Контроль диабета, снижение веса	Нет
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Спиронолактон, финеренон	Замедление прогрессирования ХБП, снижение риска сердечной недостаточности С осторожностью: риск гиперкалиемии у пациентов с заболеваниями почек	Да /нет
β-блокаторы	Бисопролол	Профилактика и лечение ишемической болезни сердца	Да
Статины	Симвастатин	Профилактика ИБС у пациентов с ХБП, реципиентов трансплантата	Да
Аспирин		Вторичная профилактика ИМ у пациентов с ХБП, реципиентов трансплантата	Да
Комбинации с фиксированными дозами (политаблетки) ^a	Аспирин + Аторвастатин + Рамиприл	Одновременное ведение ХБП, сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, если показано ^a	Да
	Аспирин + Симвастатин + Рамиприл + Атенолол + Гидрохлортиазид		Да
	Аспирин+ Периндоприл+ Амлодипин		Да
Пероральные сахароснижающие препараты	Гликлазид, Метформин, Ингибиторы SGLT2	Лечение СД С осторожностью дозировать с учетом скорости клубочковой фильтрации	Да
Инсулин	Препараты длительного и короткого действия	Лечение СД	Да

Примечание. АПФ – ангиотензин-превращающий фактор; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ИМ – инфаркт миокарда; НГЛТ2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

^a Политаблетки, содержащие аспирин, могут не подходить пациентам с ранними стадиями ХБП в отсутствие сердечно-сосудистых показаний.

ACE, angiotensin-converting enzyme; BP, blood pressure; CAD, coronary artery disease; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; GFR, glomerular filtration rate; GLP1, glucagon-like peptide-1; MI, myocardial infarction; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; WHO, World Health Organization.

^a Polypills containing aspirin may not be appropriate for patients with early CKD without other cardiovascular indications.

Проблемы, связанные с клинической инертностью

Клиническая «инертность», с которой принято связывать низкую частоту назначений, имеет множество причин (см. рисунок 4) [47]. Среди врачей первичного звена существуют значительные пробелы в знаниях о ХБП [48]. Эти пробелы можно устранить с помощью целенаправленного просвещения населения и специалистов. Дополнительными факторами являются страх побоч-

ных эффектов лекарственных препаратов, несбалансированность стимулирующих мер в системе здравоохранения, чрезмерная рабочая нагрузка, рецептурные ограничения и выгорание клиницистов [47]. Кроме того, путаницу могут вносить и расхождения в рекомендациях различных профессиональных организаций. Одним из основных препятствий на пути к оптимальному лечению являются временные ограничения, накладываемые на отдельных врачей. Среднестатистическому

врачу первичной медицинской помощи в США требуется $\approx 26,7$ часа в день, чтобы обеспечить лечение согласно рекомендациям для 2500 прикрепленных пациентов [49]. Для поддержки внедрения рекомендаций необходимы инновации, особенно для врачей первичного звена, которые должны применять множество различных рекомендаций для обеспечения потребностей различных пациентов. Электронные медицинские карты, напоминания, командные подсказки и инструменты поддержки принятия решений являются перспективными инструментами для обеспечения надлежащей нефрологической помощи в условиях перегруженности клиницистов [50]. Однако дополнительное время и усилия, затрачиваемые на переговоры о предварительном разрешении или на заполнение заявок на включение в программу обеспечения лекарственными препаратами, а также необходимость частого контроля при одновременном приеме большого количества препаратов также препятствуют надлежащему назначению лекарственных средств [25]. Многие врачи первичного звена имеют возможность уделить лишь несколько минут пациенту из-за давления со стороны медицинского учреждения или большого количества пациентов. К врачам, работающим в таком темпе, едва ли можно применить термин «инертность». Необходимо увеличение числа медицинских работников по всему миру.

Ведение пациентов с ХБП – непростая задача, поскольку уровень мультиморбидности у них высок. Пациенты часто наблюдаются несколькими специалистами, что приводит к фрагментации помощи, отсутствию целостного подхода и «распылению» ответственности за лечение. По результатам анализа как отдельных, так и комбинированных исходов мультидисциплинарная помощь позволяет облегчить процесс перехода к заместительной почечной терапии и снизить смертность [51]. Новые модели «комбинированных клиник» с сотрудничеством и совместной практикой на месте оказания помощи (нефролог–кардиолог–эндокринолог) могут принести пациентам значительную пользу в отношении «де-фрагментации» помощи, логистики и снижения затрат.

Пациент-ориентированность (Блок 1)

Медицинская грамотность

Забота о себе – важнейший аспект заботы о почках. Способность пациента понимать потребности собственного здоровья, делать здоровый выбор, чувствовать безопасность и уважение к себе со стороны системы здравоохранения, а также психосоциальная поддержка важны для содействия принятию решений о здоровье (см. рису-

нок 4). Коммуникация должна начинаться с полноценного общения, которое требует информации высокого качества и, что важно, подтверждения «понимания» со стороны пациента и зачастую его семьи. Электронные приложения и напоминания могут стать полезными инструментами поддержки пациентов, улучшая знания о болезни, способствуя расширению полномочий пациента и повышению уверенности в своих силах, хотя маловероятно, что это подойдет всем [52]. Среди прочего важными барьерами являются недостаточная информированность пациента о своем здоровье, плохая коммуникативность и недоверие, особенно в маргинальных и миноритарных сообществах, где ХБП встречается часто [30]. Пациентов также могут смущать противоречивые рекомендации со стороны медицинских работников, а также противоречивая информация в СМИ. Перспективными являются инновационные платформы для улучшения взаимодействия пациентов и врачей по вопросам ХБП, которые могут способствовать оптимальной практике назначений и приверженности к лечению [53, 54].

Блок 1 / Вых 1

Барьеры, влияющие на применение лекарственных препаратов, по мнению людей, живущих с заболеваниями почек

Barriers impacting medication use as expressed by people living with kidney disease

«Мне приходится платить за лекарства, поэтому я либо выбираю менее дорогие варианты, либо ограничиваюсь обычной дозой».

«Я наблюдаюсь у врачей разных специальностей, каждый из которых назначает разные схемы лечения, что заставляет меня беспокоиться о взаимодействии лекарств».

«Как опытный пациент, я иногда прекращаю или изменяю дозировку назначенных препаратов, не обращаясь к своим врачам. Если они спрашивают, я отвечаю им, что полностью соблюдаю назначения».

«Со временем доза и количество различных лекарственных препаратов увеличиваются. Я не уверен, связано ли это с ухудшением состояния или с тем, что лекарства становятся менее эффективными».

«Мои знания о лекарствах в основном получены от одного из пациентов, который, как оказалось, очень хорошо разбирается в этих вещах».

Для преодоления барьеров и обеспечения равенства при разработке и тестировании оптимальных стратегий в области здравоохранения необходимо учитывать мнение пациентов. Модели совместного оказания помощи должны включать пациентов, членов их семей, общественные группы, различных медицинских работников, системы здравоохранения, государственные органы и страховые компании [38]. Правозащитные организации, местные общественные группы и другие пациенты и сообщества пациентов, пользующиеся авторитетом и имеющие налаженные связи, могут

стать проводниками образования и внести свой вклад в разработку инструментов для пациентов и программ по работе с населением [55]. Что наиболее важно, в центре заботы о пациентах должны находиться сами пациенты.

Стоимость и доступность лекарств

В странах с высоким уровнем дохода даже за жизненно важные лекарства парадоксальным образом больше всех платят лица, не имеющие медицинской страховки, и те, кто доплачивает за дорогостоящее лечение [38]. В странах с низким уровнем дохода заболевания почек являются основной причиной катастрофических затрат на здоровье ввиду необходимости для пациентов оплачивать лечение из собственных средств [56]. В 18 странах четыре препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (статины, иАПФ, аспирин и β -блокаторы), которые часто показаны и при ХБП, были более доступны в частных, нежели в государственных учреждениях, чаще всего недоступны в сельских районах и недоступны для 25 % людей в странах с уровнем дохода выше среднего и для 60 % людей в странах с низким уровнем дохода. [57]. Стоимость новых препаратов может быть непомерно высокой во всем мире, особенно там, где пока недоступны дженерики. В США розничная цена 1-месячного запаса препарата ингибитора НГЛТ2 или финеренона составляет $\approx$ 500–700 долларов, а агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 – $\approx$ 800–1200 долларов в месяц [38]. Неприемлема необходимость платить из собственных средств за жизненно важные базовые препараты (см. рисунок 4).

Особые соображения

Не все заболевания почек одинаковы. Многие из того, что обсуждалось выше, относится к наиболее распространенным причинам ХБП (например, диабету и гипертензии). Некоторые еще не до конца изученные формы ХБП имеют различные профили риска, включая воздействие окружающей среды, генетическую предрасположенность, аутоиммунные и другие системные заболевания. В этом случае могут потребоваться высокоспециализированные методы лечения. Фармацевтические компании должны нести ответственность за то, чтобы в исследованиях участвовали репрезентативные в отношении заболевания участники соответствующих расовых, этнических, половых и гендерных групп, чтобы эффективные препараты были доступны после исследований, а баланс между прибылью и стоимостью был справедливым и прозрачным. Многие инновационные методы лечения дают новую надежду при различных

заболеваниях почек, и после их одобрения нельзя медлить с распространением их преимуществ на всех нуждающихся пациентов (дополнительная таблица S1).

Важной группой, которую часто обходят вниманием, являются дети с заболеваниями почек. Эта группа особенно уязвима в странах с низким уровнем дохода, где нефрологические службы и ресурсы ограничены, и семьям часто приходится выбирать: оплатить лечение одного ребенка или поддержать остальных членов семьи [58]. Дети с ХБП также подвержены высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, даже в странах с высоким уровнем дохода, поэтому необходимо уделять больше внимания контролю факторов риска и достижению целевых показателей лечения у них [59].

Содействие инновациям

Прикладная наука и трансляция знаний

Учитывая, что принципы лечения ХБП, базирующиеся на строгой доказательной базе, нам известны, необходимо оптимизировать их внедрение [60]. Исследования по внедрению должны быть направлены на поиск эффективных решений путем понимания того, как научно обоснованные практики, часто разработанные в странах с высоким уровнем дохода, могут быть интегрированы в схемы лечения в условиях ограниченных ресурсов. Лечение ХБП вполне подходит для проведения исследований по внедрению: оптимальные терапевтические стратегии известны, результаты легко измеряемы, а основные диагностические возможности и лекарственные препараты обычно уже имеются в наличии. Важнейшими компонентами таких исследований являются выяснение предпочтений пациентов в конкретном регионе и понимание проблем. Министерства здравоохранения должны взять на себя обязательства по преодолению выявленных барьеров и расширению масштабов успешных и жизнеспособных программ.

Политаблетки как пример простой инновации

Политаблетки привлекательны с нескольких точек зрения: фиксированные дозы нескольких рекомендованных руководствами лекарств в одной таблетке (см. табл. 1); более низкая стоимость; снижение количества принимаемых таблеток; простота схемы приема [61]. Было показано, что у пациентов с ХБП политаблетки предотвращают сердечно-сосудистые заболевания и экономически эффективны [62]. Вполне вероятно, что политаблетки окажутся фармакоэкономически эффективными в отношении замедления прогрес-

сирования ХБП, особенно с учетом риска дорогостоящей заместительной почечной терапии или ранней смерти, однако, необходимы дополнительные исследования.

Применение цифровых технологий

Применение телемедицины и других видов дистанционной помощи может повысить эффективность и сократить затраты [63]. Электронные медицинские карты и регистры могут обеспечить мониторинг качества медицинской помощи и выявить имеющиеся пробелы, что позволит скорректировать процесс внедрения и улучшить результаты в рамках обучающихся систем здравоохранения. Искусственный интеллект можно также использовать для стратификации рисков и персонализации назначений лекарств и приверженности к их приему [64]. Эффективным и полезным для лечения пациентов также может оказаться использование теленефрологии для связи между врачами первичного звена и узкими специалистами [65].

Точка зрения пациентов

Выяснить предпочтения пациентов в отношении лечения ХБП можно с помощью различных методов, включая интервью, фокус-группы, опросы, эксперименты дискретного выбора, структурированные инструменты и просто общение [66, 67]. В настоящее время многие из них находятся на стадии исследований. Для их внедрения в клинику потребуются учитывать контекст и опреде-

лять приемлемость на локальном и индивидуальном уровнях.

Путь каждого человека, живущего с ХБП, уникален, однако, существуют общие проблемы и барьеры. В качестве примеров из жизненного опыта в Блоке 1 и Дополнительной таблице S2 приведены комментарии, полученные от пациентов по поводу их лекарств и медицинской помощи. Для повсеместного устранения пробелов и улучшения качества нефрологической помощи эти голоса должны быть услышаны и приняты во внимание.

Призыв к действию

В оказании нефрологической помощи слишком долго сохранялась стагнация. Новые терапевтические возможности дают реальную надежду на то, что многие лица с ХБП смогут жить, не утратив функцию почек. Доказательства клинических преимуществ этих методов в высшей степени убедительны и не вызывают сомнений. Мы не можем ждать еще 17 лет, пока эти данные пробьются в клиническую практику [33]. Пришло время обеспечить, чтобы все, кому необходимо лечение ХБП, получали его в равной степени.

Необходимо безотлагательно устранить имеющиеся барьеры и глобальное неравенство в доступе к диагностике и лечению (см. рисунок 4). Чтобы добиться справедливости в отношении здоровья людей с заболеваниями почек и риском их развития, мы должны повышать осведомленность о них, начиная с политиков и заканчивая

Таблица 2 / Table 2

Примеры стратегий по улучшению внедрения надлежащего лечения ХБП

Examples of strategies to improve implementation of appropriate CKD care

Домен	Возможные решения
Политика в сфере здравоохранения	Включение НИЗ и ХБП в число приоритетов здравоохранения; обеспечение устойчивого финансирования; мониторинг бремени заболеваний и исходов; регистры; многопрофильные действия; пропаганда здоровья почек с помощью мероприятий по охране здоровья населения; достижение ЦУР
Системы здравоохранения	Интеграция лечения ХБП в первичную помощь в рамках ВОУЗ; разработка стандартов качества; включение необходимой диагностики и лекарственных препаратов в национальные перечни жизненно необходимых лекарств/диагностических процедур; мониторинг и оценка; сокращение оттока кадров; контроль за обеспечением социального равенства; упрощение и рационализация руководств
Контроль качества	Регулирование и надзор за качеством лекарственных средств, в особенности дженериков. Мониторинг результатов лечения и процессов оказания медицинской помощи для обеспечения возможности последовательного совершенствования
Медицинские работники	Сокращение дефицита времени; повышение уровня знаний; расширение сферы практики (например для фармацевтов); привлечение работников здравоохранения на местах
Расширение прав и возможностей пациентов	Медицинская грамотность; образование; вовлечение сообщества; участие в разработке и проведении исследований
Стоимость препаратов	Обеспечение качества дженериков; снижение цен; ВОУЗ для жизненно важных лекарств
Исследования по внедрению	Выявление барьеров в конкретных условиях; тестирование решений для преодоления барьеров
Политаблетки	Снижение затрат; снижение количества принимаемых таблеток
Цифровые технологии	Электронные коробки, пакеты, флаконы для таблеток; технология блистерной упаковки; проглатываемые сенсоры; электронные системы управления лечением; система самоотчетов пациента; видеотехнологии; технология датчиков движения; телемедицина; приложения для смартфонов; электронные медицинские карты

Примечание. НИЗ – неинфекционные заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; ЦУР – цели устойчивого развития; ВОУЗ – всеобщий охват услугами здравоохранения.

пациентами и населением в целом, использовать инновационные стратегии для поддержки всех категорий медицинских работников и находить баланс между прибылью и разумной стоимостью лекарственных средств (см. таблицу 2). Если мы сократим пробел между тем, что мы знаем, и тем, что мы делаем, здоровье почек станет реальностью во всем мире.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 96 (2019): 1048–1050
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD compare data visualization. Accessed November 18, 2023. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
3. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ* 96 (2018): 414–422D
4. International Society of Nephrology. ISN Global Kidney Health Atlas, 3rd ed. Accessed November 18, 2023. <https://www.theisn.org/initiatives/global-kidney-health-atlas/>
5. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395 (2020) 709–733
6. Vanholder R, Annemans L, Brown E et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol* 13 (2017) 393–409
7. Nguyen-Thi HY, Le-Phuoc TN, Tri Phat N et al. The economic burden of chronic kidney disease in Vietnam. *Health Serv Insights* 14, 2021
8. US Renal Data System. Healthcare expenditures for persons with CKD. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023/chronic-kidney-disease/6-healthcare-expenditures-for-persons-with-ckd>
9. Kidney Health Australia. Transforming Australia's kidney health: a call to action for early detection and treatment of chronic kidney disease. Accessed January 16, 2024. <https://kidney.org.au/uploads/resources/Changing-the-CKD-landscape-Economic-benefits-of-early-detection-and-treatment.pdf>
10. Ke C, Liang J, Liu M et al. Burden of chronic kidney disease and its risk-attributable burden in 137 low- and middle-income countries, 1990–2019: results from the global burden of disease study 2019. *BMC Nephrol* 23 (2022): 17
11. Gregg EW, Buckley J, Ali MK et al. Improving health outcomes of people with diabetes: target setting for the WHO Global Diabetes Compact. *Lancet* 401 (2023): 1302–1312
12. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet* 394 (2019): 652–662
13. Chu L, Bhogal SK, Lin P et al. AWAREness of Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease in Adults With Type 2 Diabetes (AWARE-CKD in T2D). *Can J Diabetes* 46 (2022): 464–472
14. Levin A, Tonelli M, Bonventre J et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 390 (2017): 1888–1917
15. Stengel B, Muenz D, Tu C et al. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD guideline in nephrology practice across countries. *Kidney Int Rep* 6 (2021): 437–448
16. Chu CD, Chen MH, McCulloch CE et al. Patient awareness of CKD: a systematic review and meta-analysis of patient-oriented questions and study setting. *Kidney Med* 3 (2021): 576–585.e1
17. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Global Health* 4 (2016): e307–e319
18. Gummidi B, John O, Ghosh A et al. A systematic study of the prevalence and risk factors of CKD in Uddanam, India. *Kidney Int Rep* 5 (2020): 2246–2255
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 102 (5S) (2022): S1–S127
20. Nicholas SB, Daratha KB, Alicic RZ et al. Prescription of guideline-directed medical therapies in patients with diabetes and chronic kidney disease from the CURE-CKD Registry, 2019–2020. *Diabetes Obes Metab* 25 (2023): 2970–2979
21. Grams ME, Yang W, Rebholz CM et al. Risks of adverse events in advanced CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 70 (2017): 337–346
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 99 (3S) (2021): S1–S87
24. Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK et al. Clinical characteristics of and risk factors for chronic kidney disease among adults and children: an analysis of the CURE-CKD registry. *JAMA Netw Open* 2, 2019
25. Ismail WW, Witry MJ, Urmie JM. The association between cost sharing, prior authorization, and specialty drug utilization: a systematic review. *J Manag Care Spec Pharm* 29 (2023): 449–463
26. Heerspink HJL, Vart P, Jongs N et al. Estimated lifetime benefit of novel pharmacological therapies in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a joint analysis of randomized controlled clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 25 (2023): 3327–3336
27. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group. SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 400 (2022): 1788–1801
28. Fernández-Fernández B, Sarafidis P, Soler MJ et al. EMPA-KIDNEY: expanding the range of kidney protection by SGLT2 inhibitors. *Clin Kidney J* 16 (2023): 1187–1198
29. McEwan P, Boyce R, Sanchez JG et al. Extrapolated longer-term effects of the DAPA-CKD trial: a modelling analysis. *Nephrol Dial Transplant* 38 (2023): 1260–1270
30. Vanholder R, Annemans L, Braks M et al. Inequities in kidney health and kidney care. *Nat Rev Nephrol* 19 (2023): 694–708
31. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 43 (2022): 474–484
32. Tuttle KR, Bosch-Traberg H, Cherney DZI et al. Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int* 103 (2023): 772–781
33. Rubin R. It takes an average of 17 years for evidence to change practice—the burgeoning field of implementation science seeks to speed things up. *JAMA* 329 (2023): 1333–1336
34. World Health Organisation. Mid-point evaluation of the implementation of the WHO global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020 (NCD-GAP). Accessed November 18, 2023. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/about-us/evaluation/ncd-gap-final-report.pdf?sfvrsn=55b22b89_5&download=true
35. Kruk ME, Gage AD, Joseph NT et al. Mortality due to low-quality health systems in the universal health coverage era: a systematic analysis of amenable deaths in 137 countries. *Lancet* 392 (2018): 2203–2212
36. Kingori P, Peeters Grietens K, Abimbola S. et al. Uncertainties about the quality of medical products globally: lessons from multidisciplinary research. *BMJ Glob Health* 6, 2023

37. Pan American Health Organization Quality control of medicines. Accessed November 18, 2023. <https://www.paho.org/en/topics/quality-control-medicines>
 38. Tuttle KR, Wong L, St Peter W et al. Moving from evidence to implementation of breakthrough therapies for diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 17 (2022): 1092–1103
 39. Kalyesubula R, Conroy AL, Calice-Silva V et al. Screening for kidney disease in low- and middle-income countries. *Semin Nephrol* 42, 2022
 40. Francis A, Abdul Hafidz MI, Ekrikpo UE et al. Barriers to accessing essential medicines for kidney disease in low- and lower middle-income countries. *Kidney Int* 102 (2022): 969–973
 41. Rangaswami J, Tuttle K, Vaduganathan M. Cardio-renal-metabolic care models: toward achieving effective interdisciplinary care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 13, 2020
 42. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Overcoming barriers to implementing new therapies for diabetic kidney disease: lessons learned. *Adv Chronic Kidney Dis* 28 (2021): 318–327
 43. Mishra SR, Neupane D, Preen D et al. Mitigation of non-communicable diseases in developing countries with community health workers. *Global Health* 11 (2015): 43
 44. Joshi R, John O, Jha V. The potential impact of public health interventions in preventing kidney disease. *Semin Nephrol* 37 (2017): 234–244
 45. Patel A, Praveen D, Maharani A et al. Association of multifaceted mobile technology-enabled primary care intervention with cardiovascular disease risk management in rural Indonesia. *JAMA Cardiol* 4 (2019): 978–986
 46. Ardavani A, Curtis F, Khunti K et al. The effect of pharmacist-led interventions on the management and outcomes in chronic kidney disease (CKD): a systematic review and meta-analysis protocol. *Health Sci Rep* 6, 2023
 47. Sherrod CF, Farr SL, Sauer AJ. Overcoming treatment inertia for patients with heart failure: how do we build systems that move us from rest to motion? *Eur Heart J* 44 (2023): 1970–1972
 48. Ramakrishnan C, Tan NC, Yoon S et al. Healthcare professionals' perspectives on facilitators of and barriers to CKD management in primary care: a qualitative study in Singapore clinics. *BMC Health Services Res* 22 (2022): 560
 49. Porter J, Boyd C, Skandari MR et al. Revisiting the time needed to provide adult primary care. *J Gen Intern Med* 38 (2023): 147–155
 50. Peralta CA, Livaudais-Toman J, Stebbins M et al. Electronic decision support for management of CKD in primary care: a pragmatic randomized trial. *Am J Kidney Dis* 76 (2020): 636–644
 51. Rios P, Sola L, Ferreira A et al. Adherence to multidisciplinary care in a prospective chronic kidney disease cohort is associated with better outcomes. *PLoS One* 17, 2022
 52. Stevenson JK, Campbell ZC, Webster AC et al. eHealth interventions for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 8 (2019): Cd012379
 53. Tuot DS, Crowley ST, Katz LA et al. Usability testing of the kidney score platform to enhance communication about kidney disease in primary care settings: qualitative think-aloud study. *JMIR Form Res* 6, 2022
 54. Verberne WR, Stiggelbout AM, Bos WJW et al. Asking the right questions: towards a person-centered conception of shared decision-making regarding treatment of advanced chronic kidney disease in older patients. *BMC Med Ethics* 23 (2022): 47
 55. Taha A, Iman Y, Hingwala J et al. Patient navigators for CKD and kidney failure: a systematic review. *Kidney Med* 4, 2022
 56. Essue BM, Laba M, Knaul F et al. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries. in: DT Jamison, H Gelband, S Horton et al. (Eds.), *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. 3rd ed. The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2017. https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0527-1_ch6
 57. Khatib R, McKee M, Shannon H et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet* 387 (2016): 61–69
 58. Kamath N, Iyengar AA. Chronic kidney disease (CKD): an observational study of etiology, severity and burden of comorbidities. *Indian J Pediatr* 84 (2017): 822–825
 59. Cirillo L, Ravaglia F, Errichiello C et al. Expectations in children with glomerular diseases from SGLT2 inhibitors. *Pediatr Nephrol* 37 (2022): 2997–3008
 60. Donohue JF, Elborn JS, Lansberg P et al. Bridging the «know-do» gaps in five non-communicable diseases using a common framework driven by implementation science. *J Health Leadersh* 15 (2023): 103–119
 61. Population Health Research Institute. Polypills added to WHO essential medicines list. Accessed November 18, 2023. <https://www.phri.ca/eml/>
 62. Sepanlou SG, Mann JFE, Joseph P et al. Fixed-dose combination therapy for prevention of cardiovascular diseases in CKD: an individual participant data meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 18 (2023): 1408–1415
 63. Dev V, Mittal A, Joshi V et al. Cost analysis of telemedicine use in paediatric nephrology-the LMIC perspective. *Pediatr Nephrol* 39 (2024): 193–201
 64. Musacchio N, Zilich R, Ponzani P et al. Transparent machine learning suggests a key driver in the decision to start insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes* 15 (2023): 224–236
 65. Zuniga C, Riquelme C, Muller H et al. Using telenephrology to improve access to nephrologist and global kidney management of CKD primary care patients. *Kidney Int Rep* 5 (2020): 920–923
 66. van der Horst DEM, Hofstra N, van Uden-Kraan CF et al. Shared decision making in health care visits for CKD: patients' decisional role preferences and experiences. *Am J Kidney Dis* 82 (2023): 677–686
 67. Hole B, Scanlon M, Tomson C. Shared decision making: a personal view from two kidney doctors and a patient. *Clin Kidney J* 16 (2023): i12–i19
- Дополнительные рисунок S1 и таблицы S1 и S2 расположены по адресу: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- Благодарности.** Авторы благодарят за вклад, внесенный в эту работу, членов Рабочей группы по защите интересов и Консультативной группы по связи с пациентами Международного общества нефрологов: Эллиота Тэннора, Марчелло Тонелли, Бориса Бикбова, Марию Карлоту Гонзалес, Вивекананда Джа и Вивиан Каличе-Сильва.
- Приложения.** Члены Объединенного организационного комитета Всемирного Дня Почек: Алессандро Бальдуччи, Вассилиос Лиакопулос, Ли-Ли Сяо, Рикардо Корреа-Роттер, Ифеома Уласи, Лата А. Кумарасвами, Сиу-Фай Луи, Дина Абделлатиф и Агнес Харис.
- Раскрытие конфликта интересов**
С информацией о конфликте интересов можно при желании ознакомиться в оригинальной публикации в журнале *Kidney International*: *Kidney International* (2024) 105, 406–417; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.12.003>
- Статья поступила в редакцию 11.03.2024;
одобрена после рецензирования 01.04.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 11.03.2024;
approved after reviewing 01.04.2024;
accepted for publication 27.05.2024

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

© В.А. Федулкина, А.А. Артамонова, 2024
УДК 578.834.1-06 : 616.61.019.941

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-23-30
EDN: QJXVTN

НЕОЧЕВИДНЫЕ ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 ДЛЯ ПОЧЕК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Вероника Андреевна Федулкина^{1✉}, Александра Анатольевна Артамонова²

^{1,2}Хирургическое отделение трансплантации почки, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

¹ v.fedulkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1773-9971>
² aartamonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6010-8975>

РЕФЕРАТ

Влияние COVID-19 на течение хронической болезни почек (ХБП) уже подтверждено исследователями всего мира. В основном, изучая поражение почек при COVID-19, авторы уделяют внимание новой коронавирусной инфекции в срезе именно развития острого повреждения почек (ОПП) или смертности от нее больных с уже имеющейся ХБП, особенно пациентов, получающих гемодиализ или имеющих трансплантированную почку, приводя анализ смертности, рисков и прогнозов. Однако до сих пор в публикациях отсутствует описание того, как данная инфекция может влиять на функцию почек, не имевших признаков ХБП до COVID-19. Особенно скудны в настоящее время исследования, посвященные анализу долгосрочных результатов наблюдения и лечения таких больных. В данном обзоре рассмотрены зарубежные и отечественные исследования, касающиеся как влияния хронических заболеваний почек на тяжесть течения коронавирусной инфекции, так и рисков развития заболеваний почек после перенесенного COVID-19, в том числе, с развитием острого повреждения почек и в долгосрочной перспективе. Такой подход способен подчеркнуть актуальность своевременного выявления среди больных COVID-19 пациентов с развивающейся хронической болезнью почек на ранних стадиях с целью их дальнейшего диспансерного наблюдения и своевременного назначения нефропротективной терапии. Поиск источников литературы проводился с помощью PubMed, Science Direct, eLibrary по ключевым словам «коронавирус», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «острое повреждение почек», «хроническая болезнь почек», «acute kidney injury», «chronic kidney disease» и их комбинациям с охватом публикаций с 2019 по 2023 г. на русском и английском языках.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, отдаленные последствия

Для цитирования: Федулкина В.А., Артамонова А.А. Неочевидные отдаленные последствия COVID-19 для почек. Обзор литературы. *Нефрология* 2024;28(2):23-30. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-23-30. EDN: QJXVTN

UNOBVIOUS LONG-TERM EFFECTS OF COVID-19 FOR KIDNEYS. THE LITERATURE REVIEW

Veronica A. Fedulkina^{1✉}, Alexandra A. Artamonova²

^{1,2} Surgical Department of Kidney Transplantation, Moscow Regional Research Clinical Institute named after. M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

¹ v.fedulkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1773-9971>
² aartamonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6010-8975>

ABSTRACT

The impact of COVID-19 on the course of chronic kidney disease (CKD) has already been confirmed by researchers around the world. Basically, studying kidney damage in COVID-19, the authors pay attention to the new coronavirus infection in terms of the development of acute kidney injury (AKI) or mortality from it in patients with existing CKD, especially patients receiving hemodialysis or having a transplanted kidney, providing an analysis of mortality, risks and forecasts. However, there is still no published description of how this infection can affect the function of kidneys that did not have signs of CKD before COVID-19. Currently, studies devoted to the analysis of long-term results of observation and treatment of such patients are especially scarce. The review examines foreign and domestic studies concerning both the influence of chronic kidney disease on the severity of coronavirus infection and the risks of developing kidney disease after COVID-19, including the development of acute kidney injury and in the long term. This approach can highlight the relevance of timely identification of patients with developing

CKD in the early stages among patients with COVID-19 for the purpose of their further follow-up and timely prescription of nephroprotective therapy. The search for literature sources was carried out using PubMed, Science Direct, eLibrary using the keywords “coronavirus”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “acute kidney injury”, “chronic kidney disease” and their combinations covering publications from 2019 to 2023 in Russian and English.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, acute kidney injury, chronic kidney disease, long-term consequences

For citation: Fedulkina V.A., Artamonova A.A. Unobvious long-term effects of COVID-19 for kidneys. The literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):23-30. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-23-30. EDN: QJXVTN

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет, а также с ожирением и метаболическим синдромом [1–3]. В мировом масштабе общее число лиц с ХБП, острым повреждением почек (ОПП) и лиц, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), превышает 850 миллионов человек, что является действительно тревожной цифрой, вдвое превышающей число людей с диабетом во всем мире [4]. Кроме того, международное общество нефрологов в 2021 году спрогнозировало рост распространенности ХБП на 16 % в ближайшие 5 лет [5]. Однако до сих пор уровень диагностики и осведомленности о ХБП остается на низком уровне, особенно до 3 стадии, несмотря на клинические рекомендации, подчеркивающие важность раннего скрининга ХБП [6].

Не являются исключением и пациенты, перенесшие COVID-19 с явными или скрытыми признаками влияния вируса на функцию почек, которые чаще всего минуют группу риска развития ХБП и не попадают под наблюдение нефролога в постковидном периоде, что неизбежно приводит к прогрессированию ХБП. В то же время, согласно оперативным данным ВОЗ, Россия на данный момент занимает 11-ю позицию в общем рейтинге заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, так как к лету 2023 года ей переболели в России уже 22,9 млн человек, а количество умерших достигло 399 тысяч [7].

Известно, что при новой коронавирусной инфекции существенное влияние оказывает наличие у пациента сопутствующих хронических заболеваний. Например, согласно сведениям Центра контроля и профилактики болезней Китая, уровень смертности возрастает на 10,5 % при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, на 7,3 % – при сахарном диабете, на 6,3 % – при хронических заболеваниях дыхательной системы и на 5,6 % – в случае онкологии [8]. Многие авторы подчеркивают особое влияние хронических заболеваний почек на течение вируса [9–11], а

ХБП при этом попала в список основных факторов риска как заболеваемости, так и тяжелого течения вируса [13–15], заняв IV место и уступив лишь гипертонической болезни, сахарному диабету и ишемической болезни сердца [11].

Некоторые ученые, помимо ассоциирования хронических заболеваний почек с риском развития тяжелого течения COVID-19, особенно выделяют пациентов, получающих ЗПТ или имеющих почечный трансплантат. Очевидно, что риск развития COVID-19 у пациентов с терминальной почечной недостаточностью выше, чем в общей популяции. Причем, доказано, что COVID-19 у пациентов, получающих гемодиализ, приобретает тяжелый характер течения с повышенным уровнем летальности по причине развития, помимо респираторной, полиорганной недостаточности [12]. В свою очередь, COVID-19 у реципиентов почечных трансплантатов предвещает высокую смертность по максимально очевидной причине сложного надлежащего управления иммуносупрессией и индивидуального подхода к лечению этой хрупкой группы больных [16–19].

С другой стороны – многочисленные публикации показывают, что, в свою очередь, ОПП является тяжелым осложнением COVID-19 с распространенностью 8,9%, способным увеличить тяжесть течения заболевания, продолжительность госпитализации и уровень смертности пациентов [20–22]. По данным системы ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система) Московской области, за 2020–2021 гг. в регионе переболело COVID-19 более 330 тысяч человек, при этом 19% пациентов поставлен диагноз острое почечное повреждение. В соответствии с данными 2022 года конгресса Европейской ассоциации нефрологов, у 15–20% таких пациентов со временем разовьется хроническая болезнь почек [5]. Однако, несмотря на всю актуальность грядущей проблемы, долгосрочные прогнозы развития ХБП после COVID-19 как с явными признаками ОПП, так и без таковых, до сих пор не изучены.

COVID-19 и пациенты с ХБП

Еще в самом начале пандемии одним из лидирующих факторов риска тяжелого течения и

неблагоприятного исхода COVID-19 признана патология почек. К примеру, в китайском исследовании 2020 года под руководством Z. Li проанализирована функция почек у 193 пациентов с лабораторно-подтвержденным COVID-19 из четырех госпиталей, признаки протеинурии отмечены у 59% больных, гематурии – у 44%, повышения уровня мочевины крови – у 10% и креатинина крови – у 10% больных. Причем, данные изменения авторы связали со смертностью пациентов с помощью одномерного регрессионного анализа Кокса [23].

Результаты еще одного китайского исследования, проведенного Y. Cheng в 2020 году и включившего 701 пациента с лабораторно-подтвержденным COVID-19, показали протеинурию у 43,9% больных, гематурию – у 26,7%, повышение креатинина и мочевины крови – у 14,4% и 13,1% пациентов соответственно, а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 13,1% пациентов. Опираясь на анализ по Каплану–Мейеру, авторы утверждают, что пациенты с заболеваниями почек имеют значительно более высокий риск госпитальной смерти [24].

Итальянские ученые В.М. Henry и G. Lippi в своем мета-анализе 2020 года, изучив данные по 1389 больным, показали явную зависимость между предшествующей ХБП и тяжелым течением COVID-19 с показателем отношения шансов 3,03 (95% ДИ 1,09–8,47) [14].

Крупный мета-анализ китайских ученых Q. Yang и X. Yang объединил данные 24 исследований с участием 10180 пациентов и выявил повышение креатинина и мочевины крови, появление протеинурии и гематурии у 8,3, 6,2, 50,1 и 30,3% пациентов с COVID-19 соответственно. Причем, средние значения креатинина и мочевины крови оказались в 6,4 и 1,8 раза соответственно выше в отделениях интенсивной терапии, чем у пациентов с более легким течением коронавируса [25].

В исследовании G. Pei и соавт. подтвердили нарушение функции почек у 75,4% пациентов из группы 333 больных коронавирусной инфекцией, выявив протеинурию у 65,8% пациентов и гематурию – у 41,7%. Авторы отметили, что, несмотря на разрешение протеинурии и гематурии в течение 3 нед после появления первых симптомов заболевания, почечные осложнения при COVID-19 были связаны с более высокой смертностью [26].

В очень показательном исследовании Е.С. Столяревич и соавт., проанализировавшем клинические и морфологические признаки почечной па-

тологии у 220 пациентов, умерших от COVID-19, выявлено повышение креатинина крови у 55 пациентов (15%), причем лишь 33 из них имели морфологические признаки хронической почечной патологии. Как отмечают авторы, в остальных случаях азотемия, возможно, была связана с ОПП, дебютировавшим на догоспитальном этапе. И наоборот, у большинства пациентов, имевших морфологические признаки предсуществующей почечной патологии, на момент госпитализации функция почек была нормальной [27].

Острое повреждение почек при COVID-19

Ранние отчеты из Китая и Италии показали, что частота ОПП при COVID-19 достаточно разнится, составляя от 0,5 до 29% [10, 24, 28–34]. Ранние данные из США были ограничены пациентами в отделении интенсивной терапии в больнице Ситла, у которых частота ОПП составила 19% [35].

На сегодняшний день опубликовано уже достаточное количество работ, затрагивающих ОПП при COVID-19, факторов риска и исходов после ОПП. Исследователи начинают называть ОПП отличительной чертой COVID-19 и основным фактором риска, связанным с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов [24, 36–38].

Например, вышеупомянутые Z. Li и соавт. с помощью регрессионного анализа Кокса показали, что у пациентов с COVID-19, у которых развилось ОПП, риск смертности в 5,3 раза выше, чем у пациентов без ОПП, что намного выше, чем у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями (риск смертности в ~1,5 раза выше у пациентов без сопутствующих хронических заболеваний) [23].

В исследовании J.S. Hirsch и соавт. из клиники Northwell Health в Нью-Йорке показано, что ОПП возникло у 36,6% пациентов с COVID-19, из которых 14,3% понадобилась заместительная почечная терапия. Авторы утверждают, что развитие ОПП происходит стремительно, во временной связи с дыхательной недостаточностью и связано с плохим прогнозом [37].

Другие данные свидетельствуют о том, что ОПП, даже при восстановлении функции почек, связана с увеличением долгосрочной смертности [26, 39–41]. Например, I. Chaudhri и соавт. отметили, что внутрибольничное ОПП повышало риск смерти (OR 27,14, 95% CI 4,44–270,17), в то время как восстановление после ОПП снижало его (OR 0,01, 95% CI 0,001–0,06). Однако это исследование было ограничено небольшим размером выборки, отсутствием COVID-отрицательной группы и коротким периодом наблюдения [42].

Становится очевидно, что ОПП при COVID-19 является фактором риска развития ХБП, в том числе, у лиц с полным выздоровлением, однако, в основном уделяется внимание прогрессированию уже имевшейся до пандемии ХБП [43, 44], при этом до сих пор нет масштабных исследований, определяющих частоту развития ХБП именно в долгосрочной перспективе после перенесенного COVID-19, в том числе, в зависимости от стадии ОПП, а также клинических рекомендаций по выявлению пациентов повышенного риска и назначению такой группе больных нефропротективной терапии [45].

Отдаленное влияние COVID-19 на экскреторную функцию почек

Принимая во внимание, что ОПП при COVID-19 является признанным независимым фактором риска развития ХБП, в исследованиях в основном сообщают о сохранении почечной дисфункции при выписке [46, 47].

Имеются лишь единичные исследования с описанием клинических случаев развития ХБП, как следствия COVID-19, либо описывающих статистику развития и исходов острого повреждения почек при коронавирусной инфекции или смертности от нее больных с уже имеющейся ХБП и на диализе [13, 48–53].

По данным международного регистра по анализу динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 («АКТИВ»), среди пациентов, наблюдавшихся в течение 6 мес постгоспитального периода ($n=2256$), 6 % составляли пациенты с ХБП, однако, в отчете не указывается, имели ли эти пациенты диагноз ХБП до перенесенного COVID-19 либо ХБП явилось следствием перенесенной инфекции. Далее в отчете регистра говорится, что впервые диагностированная ХБП после перенесенного COVID-19 составила 0,8 % к 3 мес наблюдения и 0 % к 6 мес постковидного периода. Также у пациентов, умерших от COVID-19, в начале болезни был ниже уровень СКФ ($53,59 \pm 21,2$ у умерших и $77,02 \pm 20,83$ у выживших) и уровень калия ($3,88 \pm 0,51$ против $4,27 \pm 0,59$). Авторы относят к самым сильным факторам летальности первого трехмесячного периода возраст >80 лет, индекс массы тела $<18,5$ кг/м², ОПП и тромбоз глубоких вен нижних конечностей, инсульт в анамнезе, СКФ $44,9–30$ мл/мин/1,73 м², ХБП и сочетание артериальной гипертензии с хронической сердечной недостаточностью [54].

Сопоставимые данные приводятся в исследовании D. Ayoubkhani и соавт. У пациентов, выписанных из стационара после перенесенной новой

коронавирусной инфекции, был впоследствии поставлен диагноз ХБП чаще, чем в группе контроля в 1,9 раза, наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом [55].

В двух похожих исследованиях шведских и американских ученых сообщается о наблюдении в течение 3–6 мес пациентов после ОПП, связанного с COVID-19. M. Hultstrom и соавт. обнаружили, что тяжесть ОПП в стационаре была связана с развитием более высоких стадий ХБП в дальнейшем, тогда как J. Nugent и соавт. сообщили, что пациенты с ОПП, связанным с COVID-19, имели более быстрое снижение СКФ по сравнению с пациентами с ОПП без COVID-19 [43, 44].

Противоположные данные опубликованы китайскими учеными H. Chaolin и соавт., которые обнаружили снижение СКФ менее 90 мл/мин на 1,73 м² при долгосрочном наблюдении (спустя 6 мес после выписки из стационара) у 107 из 822 пациентов без острого повреждения почек и с нормальной СКФ в острой фазе COVID-19 [56].

В противоречивом исследовании S. Sun и соавт. были ретроспективно проанализированы данные 3299 госпитализированных пациентов (1338 – с COVID-19 и 1961 – с острым респираторным заболеванием, но с отрицательным тестом на COVID-19). У 255 пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 с ОПП 2-3 стадии были отмечены более низкие показатели выздоровления и более высокая смертность, чем в группе COVID-19-негативных пациентов (51 % – частичное восстановление функции почек, 25 % – полное восстановление функции почек, 24 % – умерли). Однако через 12 мес наблюдения среди 52 выживших после ОПП 2-3 стадии у 26 % COVID-19-положительных и у 24 % COVID-19-отрицательных пациентов наблюдались случаи возникновения или прогрессирования ХБП. Однофакторный анализ пациентов с ОПП 2-3 стадии и без него при наличии ($n=51961$) и отсутствии COVID-19 ($n=51338$) показал, что ХБП развилось у 256 (14,31 %) пациентов после перенесенного коронавируса и у 38 (22,09 %) пациентов без такового ($p=0,0068$). При этом у выживших после ОПП с подтвержденным тестом на COVID-19 не было различий в частоте возникновения или прогрессирования ХБП по сравнению с пациентами с отрицательным результатом на COVID-19 (16 % против 18 % соответственно, $p=0,99$). Поэтому в заключение авторы предполагают, что риск ХБП может быть одинаковым у COVID-19-положительных и -отрицательных пациентов [57].

Российские исследования, касающиеся развития ХБП после коронавирусной инфекции, не

являются исключением и до сих пор остаются немногочисленными. К примеру, целью исследования авторов из г. Новосибирска было изучить ассоциации тяжести перенесенной коронавирусной инфекции, почечной дисфункции и гиперурикемии. В исследование включены 234 человека, разделенных на 3 группы в соответствии с тяжестью перенесенного COVID-19 и наблюдаемых по истечению двух месяцев после реконвалесценции. Результаты исследования показали, что спустя 2 мес средний уровень СКФ составил $80,34 \pm 16,66$ мл/мин/1,73 м², при этом у пациентов с легким течением коронавирусной инфекции – $82,52 \pm 15,78$ мл/мин/1,73 м², со среднетяжелым течением – $78,33 \pm 17,69$ мл/мин/1,73 м², с тяжелым течением – $79,71 \pm 13,38$ мл/мин/1,73 м². В целом, среди наблюдаемых пациентов снижение СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м² встречалось в 69,3% случаев, причем более значимые различия были получены между 1-й и 2-й группами ($p=0,046$) [58].

К сожалению, при подготовке данного обзора не найдено исследований, захватывающих всю популяцию переболевших COVID-19 с отдаленным поражением почек хотя бы по данным одного центра или региона и рассматривающих развитие ХБП как следствие перенесенной коронавирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что хроническая болезнь почек до 3 стадии зачастую имеет бессимптомное течение, в результате чего в нефрологических кругах названа «тихим убийцей». Поэтому пациенты, перенесшие COVID-19, особенно с признаками ОПП, должны являться группой риска развития ХБП и наблюдаться у нефролога в постковидном периоде, а для нефрологов, в свою очередь, необходимы соответствующие клинические рекомендации для предупреждения развития или прогрессирования ХБП у данной группы больных [45, 50].

Немаловажно отметить, что до сих пор не обозначен какой-либо маркер почечного повреждения, позволяющий быстро и точно подтвердить наличие ХБП у пациентов, в том числе, не имеющих явных клинических признаков заболевания. Ученые обращают внимание на необходимость раннего мониторинга функции почек и на необходимость осторожно относиться к пациентам с COVID-19 и ОПП, считая, что изучение динамики и механизмов повреждения почек способствует открытию новых маркёров, необходимых для ранней диагностики, прогнозирования течения болезни и дальнейшего выбора оптимальной персонифицированной терапии [59, 60].

В литературе стали появляться публикации, посвященные анализу потенциальных ранних биомаркёров повреждения почек при COVID-19 и сравнению их с клиническими биомаркёрами ОПП. Биомаркеры повреждения почек, такие как функциональные биомаркеры (CysC), биомаркеры повреждения (KIM-1, L-FABP, IL-18, suPAR и NGAL) и биомаркеры стресса (TIMP-2 и IGFBP7), согласно исследованиям, могут быть эффективны для выявления ОПП, а также имеют прямое отношение к прогрессированию заболевания у пациентов с COVID-19 [61].

Возможно, применение технологии определения человеческого липокалина-2 (NGAL) в образцах плазмы методом иммуноферментного анализа, позволяющей провести раннюю диагностику процессов почечного повреждения даже при минимальных изменениях уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови, позволит выявить пациентов с развивающейся ХБП после перенесенной коронавирусной инфекции, своевременно назначить нефропротективную терапию и затормозить прогрессирование хронической почечной недостаточности. Данный маркер активно используется в России и за рубежом, в основном в кардиологии [62–65]. До сих пор никем не применено определение NGAL для ранней диагностики почечного повреждения у пациентов, перенесших COVID-19.

До конца не ясно, приведет ли COVID-19 к увеличению распространенности ХБП в долгосрочной перспективе, но стратегия, направленная на снижение неблагоприятных последствий вируса, имеет важное значение [66].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Degenaar A, Jacobs A, Kruger R et al. Cardiovascular risk and kidney function profiling using conventional and novel biomarkers in young adults: the African-PREDICT study. *BMC Nephrol* 2023;24(1):96. doi: 10.1186/s12882-023-03100-w
2. Major RW, Cheng MRI, Grant RA et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(3):e0192895. doi: 10.1371/journal.pone.0192895
3. Tangri N, Moriyama T, Schneider MP et al. Prevalence of undiagnosed stage 3 chronic kidney disease in France, Germany, Italy, Japan and the USA: results from the multinational observational REVEAL-CKD study. *BMJ Open* 2023;13(5):e067386. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067386
4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019;96(5):1048–1050. doi: 10.1016/j.kint.2019.07.012
5. Power A, Sultan AA, Arnlov J. Inside CKD: projecting the future burden of chronic kidney disease in Europe using micro-simulation modelling [poster]. Presented at: International Society of Nephrology World Congress of Nephrology (ISN-WCN) (Virtual Meeting); April 15–19, 2021
6. Kushner P, Peach E, Wittbrodt E et al. Investigating the

global prevalence and consequences of undiagnosed stage 3 chronic kidney disease: methods and rationale for the REVEAL-CKD study. *Clin Kidney J* 2021;15(4):738–746. doi: 10.1093/ckj/sfab235

7. World Health Organization (WHO). Statistics on COVID-19 in Russian Federation. 15.08.2023 [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>

8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

9. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States. February 12 – March 28. *Weekly* 2020;69(13):382–386. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2

10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

11. COVID-19 Surveillance Group. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy: report based on available data on March 20th, 2020. Rome, Italy: Istituto Superiore Di Sanita; 2020 [Internet]. Available from: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf

12. Томилина НА, Фролова НФ, Артюхина ЛЮ и др. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ* 2021;23(2):147–159. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159

Tomilina NA, Frolova NF, Artyuhina LYU et al. COVID-19: relationship with kidney diseases. Literature review. *Nephrology and dialysis* 2021; 23(2): 147–159 (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159

13. Кравченко АЯ, Концевая АВ, Будневский АВ, Черник ТА. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и патология почек. *Профилактическая медицина* 2022;25(3):92–97

Kravchenko AY, Kontsevaya AV, Budnevsky AV, Chernik TA. Novel coronavirus infection (COVID-19) and kidney disease. *Profilakticheskaya Meditsina* 2022;25(3):92–97 (In Russ.) doi: 10.17116/profmed2022503192

14. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International Urology and Nephrology* 2020;52(6):1193–1194. doi: 10.1007/s11255-020-02451-9/

15. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Network Open* 2020;3(6):e2012270. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270

16. Duarsa GWK, Sugianto R, Yusari IGAAA et al. Method for determining predictor factor for worse outcomes in kidney transplant recipients infected with coronavirus disease 2019 in a systematic review and meta-analysis research. *MethodsX* 2023;11:102250. doi: 10.1016/j.mex.2023.102250

17. Ghaffari Rahbar M, Nafar M, Khoshdel A et al. Low rate of COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients-A battle between infection and immune response? *Transpl Infect Dis* 2020;22(5):e13406. doi: 10.1111/tid.13406

18. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M et al. French SOT COVID Registry. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int* 2020;98(6):1549–1558. doi: 10.1016/j.kint.2020.08.005

19. Santeusano AD, Menon MC, Liu C et al. Influence of patient characteristics and immunosuppressant management on mortality in kidney transplant recipients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Transplant* 2021;35(4):e14221. doi: 10.1111/ctr.14221

20. Zhang J, Pang Q, Zhou T et al. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2023;45(1):2170809. doi: 10.1080/0886022X.2023.2170809

21. Chen YT, Shao SC, Hsu CK et al. Incidence of acute kidney

injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24(1):346. doi: 10.1186/s13054-020-03009-y

22. Sabaghian T, Kharazmi AB, Ansari A et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:705908. doi: 10.3389/fmed.2022.705908

23. Zhen Li, Ming Wu, Jiwei Yao et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *MedRxiv preprint* 2020;02.08.20021212; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>

24. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005

25. Yang Q, Yang X. Incidence and risk factors of kidney impairment on patients with COVID-19: A meta-analysis of 10180 patients. *PLOS One* 2020;15(11):e0241953. doi: 10.1371/journal.pone.0241953

26. Pei G, Zhang Z, Peng J et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(6):1157–1165. doi: 10.1681/ASN.2020030276

27. Столяревич ЕС, Фролова НФ, Артюхина ЛЮ, Варясин ВВ. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и Диализ* 2020;22 (Спецвыпуск):46–55. doi: 10.28996/2618-9801

Stolyarevich ES, Frolova NF, Artyuhina LYU, Varyasin VV. Kidney damage in COVID-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from COVID-19. *Nephrology and Dialysis* 2020;22 (Special Issue):46–55. doi: 10.28996/2618-9801

28. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585

29. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

30. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

31. Diao B, Wang C, Wang R et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun* 2021;12(1):2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1

32. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

33. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091

34. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

35. Arentz M, Yim E, Klaff L et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323(16):1612–1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326

36. Sun S, Annadi RR, Chaudhri I et al. Short- and Long-Term Recovery after Moderate/Severe AKI in Patients with and without COVID-19. *Kidney* 2021;3(2):242–257. doi: 10.34067/KID.0005342021

37. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW et al. Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98(1):209–218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006

38. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775

39. Hobson CE, Yavas S, Segal MS et al. Acute kidney injury

is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119(18):2444–2453. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.800011

40. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A et al. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* 2021;77(2):204–215.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002

41. Sang L, Chen S, Zheng X et al. The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in severe and critically ill patients with COVID-19 in mainland China: a retrospective study. *BMC Pulm Med* 2020;20(1):290. doi: 10.1186/s12890-020-01305-5

42. Chaudhri I, Moffitt R, Taub E et al. Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Kidney Blood Press Res* 2020;45(6):1018–1032. doi: 10.1159/000511946

43. Hultström M, Lipcsey M, Wallin E et al. Severe acute kidney injury associated with progression of chronic kidney disease after critical COVID-19. *Crit Care* 2021;25(1):37. doi: 10.1186/s13054-021-03461-4

44. Nugent J, Akilil A, Yamamoto Y et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021;4(3):e211095. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1095

45. Legrand M, Bell S, Forni L et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(11):751–764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0

46. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005

47. Chan L, Chaudhary K, Saha A et al. On behalf of the Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(1):151–160. doi: 10.1681/ASN.2020050615

48. Temiz MZ, Hacibey I, Yazar RO et al. Altered kidney function induced by SARS-CoV-2 infection and acute kidney damage markers predict survival outcomes of COVID-19 patients: a prospective pilot study. *Ren Fail* 2022;44(1):233–240. doi: 10.1080/0886022X.2022.2032743

49. Filev R, Rostaing L, Lyubomirova M et al. COVID-19 Infection in Chronic Kidney Disease Patients in Bulgaria: Risk Factors for Death and Acute Kidney Injury. *J Pers Med* 2022;12(10):1676. doi: 10.3390/jpm12101676

50. Ойноткинова ОШ, Мацкеплишвили СТ, Ларина ВН и др. Влияние SARS-CoV-2 на мультиорганное поражение и реабилитационная тактика в постковидном периоде. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2022;15(2):202–214. doi: 10.17116/kardio202215021202

Oynotkinova OSh, Matskeplishvili ST, Larina VN et al. The effect of SARS-CoV-2 on multi-organ damage and rehabilitation tactics in the post-COVID period. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya* 2022;15(2):202–214 (In Russ.) doi: 10.17116/kardio202215021202

51. Борисова ОВ, Маковецкая ГА, Мазур ЛИ и др. Пандемия COVID-19 и поражение почек у детей: обзор литературы и собственные региональные наблюдения. *Медицинский Совет* 2022;(1):134–141. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-134-141

Borisova OV, Makovetskaya GA, Mazur LI et al. COVID-19 pandemic and kidney disease in children: literature review and own regional observations. *Meditsinskiy sovet* 2022;(1):134–141 (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-134-141

52. Нуруллина ГИ, Халфина ТН, Исламова ГМ и др. Клинический случай острого повреждения почек у пациента с COVID-19. *Практическая медицина* 2022;20(1):129–132. doi: 10.32000/2072-1757-2022-1-129-132

Nurullina GI, Khalфина TN, Islamova et al. Clinical case of acute kidney injury in a patient with COVID-19. *Practical medicine* 2022;20(1):129–132 (In Russ.) doi: 10.32000/2072-1757-2022-1-129-132

53. Иванов ДД, Гоженко АИ, Иванова МД, Завальная ИН.

Влияние COVID-19 на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией 1–2 степени и хронической болезнью почек. *Нефрология* 2022;26(1):34–43. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43

Ivanov DD, Gozhenko AI, Ivanova MD, Zavalnaya IN. Effect of COVID-19 on kidney function in patients with arterial hypertension grade 1–2 and CKD. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2022;26(1):34–43. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-34-43

54. Арутюнов ГП, Тарловская ЕИ, Арутюнов АГ и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал* 2023;28(1):5270. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5270

Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG et al. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology* 2023;28(1):5270. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5270

55. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:n693. doi: 10.1136/bmj.n693

56. Chaolin H, Huang C, Huang L et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021;397(10270):220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

57. Sun S, Annadi RR, Chaudhri I et al. Short- and Long-Term Recovery after Moderate/Severe AKI in Patients with and without COVID-19. *Kidney* 2021;3(2):242–257. doi: 10.34067/KID.0005342021

58. Худякова АД, Каширина АП, Карасева АА и др. Почечная дисфункция и гиперурикемия у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Нефрология и диализ* 2022;24(3):486–493. doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-486-493

Hudyakova AD, Kashirina AP, Karaseva AA et al. Associations of renal dysfunction and hyperuricemia in patients with a new coronavirus infection. *Nephrology and dialysis* 2022;24(3):486–493. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2022-3-486-493

59. Chávez-Valencia V, Orizaga-de-la-Cruz C, Lagunas-Rangel FA. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: Pathogenesis, Clinical Characteristics, Therapy, and Mortality. *Diseases* 2022;10(3):53. doi: 10.3390/diseases10030053

60. Pan XW, Xu D, Zhang H et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1114–1116. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1

61. Su L, Zhang J, Peng Z. The role of kidney injury biomarkers in COVID-19. *Ren Fail* 2022;44(1):1280–1288. doi: 10.1080/0886022X.2022.2107544

62. Алиева АМ, Теплова НВ, Резник ЕВ и др. Биомаркеры в кардиологии: липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов (NGAL), и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапия* 2022;8(1):50–59. doi: 10.18565/therapy.2022.1.50-59

Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV et al. Biomarkers in cardiology: lipocalin associated with neutrophil gelatinase (NGAL) and cardiovascular diseases. *Therapy* 2022;8(1):50–59. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2022.1.50-59

63. Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Fediunina VA et al. Low level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with chronic heart failure and multivessel coronary atherosclerosis. *Russian Open Medical Journal* 2022;11:e0102. doi: 10.15275/rusomj.2022.0102

64. Малярчиков АВ, Шаповалов КГ, Лукьянов СА и др. Острое почечное повреждение у больных пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1. *Acta Biomedica Scientifica* 2021;6(3):53–59. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.5

Malyarchikov AV, Shapovalov KG, Lukyanov SA et al. Acute kid-

ney injury in patients with pneumonia with A/H1N1 influenza. *Acta Biomedica Scientifica* 2021;6(3):53–59. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.5

65. Stopic B, Medic-Brkic B, Savic-Vujovic K et al. Biomarkers and Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Dose Response* 2022;20(3):15593258221127568. doi: 10.1177/15593258221127568

66. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(2):81–82. doi: 10.1038/s41581-020-00381-4

Сведения об авторах:

Старший научный сотрудник Федулкина Вероника Андреевна, канд. мед. наук

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, хирургическое отделение трансплантации почки. Тел.: 8(495)684-57-91; E-mail: v.fedulkina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1773-9971

Старший научный сотрудник Артамонова Александра Анатольевна, канд. мед. наук

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, хирургическое отделение трансплантации почки. Тел.: 8(495)684-57-91; E-mail: aartamonova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6010-8975

About the authors:

Senior researcher Fedulkina Veronika Andreevna, MD, PhD 129110, Russia, Moscow, st. Shchepkina, 61/2. Moscow Regional Research Clinical Institute named after. M.F. Vladimirovsky, surgical department of kidney transplantation, Phone.: 8(495)684-57-91; E-mail: v.fedulkina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1773-9971

Senior researcher Artamonova Alexandra Anatolyevna, Ph.D. n. 129110, Russia, Moscow, st. Shchepkina, 61/2. Moscow Regional Research Clinical Institute named after. M.F. Vladimirovsky, surgical department of kidney transplantation, Phone: 8(495)684-57-91; E-mail: aartamonova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6010-8975

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 no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 12.01.2024;
одобрена после рецензирования 01.04.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 12.01.2024;
approved after reviewing 01.04.2024;
accepted for publication 27.05.2024

© N.R. Raimkulova, G.G. Kadirova, U.Sh. Usmanova, 2024
УДК 616.61-036.12-03-092.11

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-31-36

EDN: OZGMRH

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC KIDNEY DISEASE DEPENDING ON THE CLINICAL VARIABILITY OF THE DISEASE

Narina R. Raimkulova^{1✉}, Gulchekhra G. Kadirova², Umida Sh. Usmanova²

^{1,2,3} Tashkent Pediatric medical institute, Tashkent, Uzbekistan

¹ robertovnanarina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5789-9633>

² kadirovagulchekhra26@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2832-4256>

³ umka_u@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2320-0665>

РЕФЕРАТ

This article describes in detail: features of the clinical course of the disease, assessment of quality of life, diagnostic criteria and modern classification of chronic kidney disease. Various pathogenesis of chronic kidney disease is revealed, taking into account the correspondence of the stages of chronic kidney disease to the ICD-10 coding. The article also details the modern methods of antihypertensive therapy in patients with chronic kidney disease, taking into account the latest clinical recommendations. Various modern studies of assessing the quality of life of patients using the SF-36 questionnaire are described, which includes 8 scales, namely: physical functioning (PF), role functioning due to physical condition (RFPC), pain intensity (PI), general health status (GHS), vital activity (VA), social functioning (SF), role functioning due to emotional state (RFES) and mental health (MH).

Keywords: chronic kidney disease, quality of life, arterial hypertension

For citation: Raimkulova N.R., Kadirova G.G., Usmanova U.Sh. Assessment of the quality of life of patients suffering from chronic kidney disease depending on the clinical variability of the disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2): 31-36. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-31-36. EDN: OZGMRH

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, С УЧЕТОМ КЛИНИЧЕСКОЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ

*Нарина Робертовна Раимкулова^{1✉}, Гультехра Ганиевна Кадирова²,
Умида Шухратовна Усманова³*

^{1,2,3} Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

¹ robertovnanarina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5789-9633>

² kadirovagulchekhra26@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2832-4256>

³ umka_u@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2320-0665>

РЕФЕРАТ

В этой статье подробно описаны: особенности клинического течения заболевания, оценка качества жизни, диагностические критерии и современная классификация хронической болезни почек. Выявлен различный патогенез хронической болезни почек с учетом соответствия стадий хронической болезни почек кодировке по МКБ-10. В статье также подробно описаны современные методы антигипертензивной терапии у пациентов с хронической болезнью почек с учетом последних клинических рекомендаций. Описаны различные современные исследования оценки качества жизни пациентов с использованием опросника SF-36, который включает в себя 8 шкал, а именно: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RFPC), интенсивность боли (PI), общее состояние здоровья (GHS), жизнедеятельность (VA), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RFES) и психическим здоровьем (MH).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, качество жизни, артериальная гипертензия

Для цитирования: Раимкулова Н.Р., Кадирова Г.Г., Усманова У.Ш. Оценка качества жизни больных, страдающих хронической болезнью почек, с учетом клинической вариативности болезни. *Нефрология* 2024;28(2):31-36. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-31-36. EDN: OZGMRH

According to the World Health Organization (WHO), diseases of the kidneys and genitourinary tract are in twelfth place and in seventeenth place as the cause of construction disability.

Globally, the total number of people with chronic kidney disease (CKD), acute kidney injury (AKI) and those receiving kidney replacement therapy (KRT) exceeds 850 million, which is indeed twice the estimated number of people with diabetes worldwide and in 20 times higher than the number of people with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)/human immunodeficiency virus (HIV) worldwide.

Thus, kidney disease is one of the most common diseases in the world [33].

CKD is currently an undeniable global public priority [34, 35]. Although the prevalence of CKD and its impact on health have been studied mainly in economically developed countries, the burden of this disease is even greater in developing countries [36, 37].

There are a large number of definitions and interpretations of chronic kidney disease by clinicians in different countries.

Chronic kidney disease (CKD) is associated with dysfunction of the immune system, both congenital and acquired, which predisposes this category of patients to infectious diseases due to impaired anti-infective response [31, 32]. There is another opinion about the disease that chronic kidney disease is a supra-nosological concept that unites all patients with signs of kidney damage and/or a decrease in their function that persist for 3 or more months [1]. This general mechanism of kidney tissue suffering becomes universal and little dependent on the underlying kidney disease.

The general mechanism of the progression of the disease also opens up general opportunities to try to slow down this mechanism and postpone the need for renal replacement therapy [2,22].

If the glomerular filtration rate (GFR) is elevated or preserved, as well as in patients with its initial decrease ($60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ ml/min } 1.73 \text{ m}^2$), the presence of signs of kidney damage (albuminuria $\geq 30 \text{ mg/day}$ or the ratio Al/Cr in urine $\geq 30 \text{ mg/g}$ ($\geq 3 \text{ mg/mol}$), changes in urine sediment, electrolyte disturbances, structural and morphological changes, history of kidney transplantation).

At $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min } 1.73 \text{ m}^2$, CKD is diagnosed even in the absence of markers of kidney damage (Table 1) [1, 2].

It is known that modern international recommendations propose to classify CKD taking into account the GFR value (Table 2) and the level of albuminuria (Table 3), since GFR and urinary albumin excretion have an independent diagnostic and prognostic value [1, 2, 15, 17, 18].

Modern international recommendations also sug-

gest the division of stage 3 CKD according to the level of GFR into stages 3a and 3b.

Due to the fact that renal cardiovascular prognosis is not the same in groups of individuals with stage 3 CKD with GFR from 59 to 45 $\text{ml/min } 1.73 \text{ m}^2$ and from 44 to 30 $\text{ml/min } 1.73 \text{ m}^2$ [1].

If in the subgroup of individuals with GFR from 59 to 45 $\text{ml/min } 1.73 \text{ m}^2$, cardiovascular risks are very high with a moderate rate of progression of CKD, then in patients with a GFR level from 44 to 30 $\text{ml/min } 1.73 \text{ m}^2$, the risk of developing end-stage renal disease insufficiency (ESRI) is higher than the risk of fatal cardiovascular complications [1, 18].

It is known that in the revision of the International Classification of Diseases of the 10th revision, the code N18 is used to designate CKD (which was previously used to designate chronic renal failure).

Codes N18.1-N18.5 were intended for stages 1-5 of CKD (Table 4), and code N18.9 is intended for designation of CKD with an unspecified stage [5].

It should be noted that the fact that the allocation of different categories of GFR and albuminuria makes it possible to divide patients with CKD according to the risk of renal outcomes (decrease in GFR, progression of albuminuria, acute renal failure, end-stage renal disease) and various other complications, such as cardiovascular morbidity and mortality, metabolic, lipid, hemodynamic disturbances and drug toxicity [1, 3–9, 19, 20, 21, 24, 25, 27].

Table 1

Diagnostic criteria for CKD *

Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria
	Change in urinary sediment
	Tubular dysfunction
	Histological changes
	Structural changes in imaging research methods
	History of kidney transplant
Decrease in GFR	$\text{GFR} < 60 \text{ ml/min } 1.73 \text{ m}^2$ (GFR category 3a-5)

Note: * if they persist for more than 3 months.

Abbreviations: GFR – glomerular filtration rate, Al/Cr – albumin/creatinine ratio.

Table 2

Classification of CKD by GFR level

Stage	GFR level ($\text{ml/min } 1.73 \text{ m}^2$)	Description
S1	> 90	High or optimal*
S2	60–89	Slightly reduced*
S3a	45–59	Moderately reduced
S3b	30–44	Significantly reduced
S4	15–29	Dramatically reduced
S5	< 15	End-stage renal failure (D/T)**

Note: * in the absence of evidence of kidney damage, GFR categories S1 and S2 do not satisfy the criteria for CKD; ** if the patient receives renal replacement therapy, its type should be indicated – dialysis (D) and transplantation (T).

The relationship of systemic arterial hypertension and a progressive decline in renal function is considered, at the present time, has long been proven [11, 19].

According to a large prospective MRFIT study (16 years of observation), which included 332,544 patients with arterial hypertension (AH), the risk of developing terminal renal failure was 22 times higher in people with systolic blood pressure (BP) of 210 mm Hg. Art. and more, compared with those in whom it did not exceed 120 mm Hg. Art. Individuals with milder hypertension were also characterized by an increased risk of developing CKD [6, 8, 11, 19].

It is also known that cardiorenal syndrome (CRS), which implies a generalization of the mechanisms of CKD development in CVD, explained by the unity of risk factors, largely determines the deterioration of early prognosis in patients with metabolic syndrome (MS). A striking example of such a condition is demonstrated by the example of atherosclerosis and abdominal obesity (AO). The traditional correctable and common risk factors for CVD and CKD also include hypertriglyceridemia, dyslipidemia, and diabetes mellitus, which are components of MS. The role of the kidneys in the pathogenesis and development of CHF is the subject of a lively discussion, the sharpness of which is given by the presence of a long period of latent renal dysfunction [28–30]. This condition can last for decades, gradually aggravating and developing into an obvious pathology, manifested by clinical markers of chronic kidney disease and decompensation of kidney function. Therefore, it is especially important for clinicians to identify the initial period of renal dysfunction, when the aggressive tactics of prescribing drugs can slow down the process of destruction of the renal glomerulus and change the future fate of the patient.

Thus, for antihypertensive therapy in patients with CKD, it is possible to use all classes of antihypertensive drugs, taking into account indications and contraindications for their use, however, the means of choice in this situation are angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) [11]. The first step to decreasing blood pressure in patients with CKD should be limiting salt intake [24, 25].

Currently, the action of the main factors of CKD progression, which most authors include hypertension and albuminuria, is directly associated with an increase in the activity of the systemic and local (renal) renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) [8, 17, 18, 19, 27].

The pathophysiological prerequisites for the negative effects of angiotensin II (AN) are the development of systemic and intraglomerular hypertension, hyperfiltration, tubulointerstitial fibrosis [15, 17].

As everyone knows, the fact that intraglomerular

Table 3

CKD indexing by albuminuria

Degree indexing Indicator, assessment method	Optimal or slightly increased (A1)	High (A2)	Very high (A3)
Albumin in urine			
DEA (mg/day)	<30	30–300	>300
Urine Al/Cr (mg/g)	<30	30–300	>300
Al/Cr urine (mg/mmol)	<3	3–30	>30
Total protein in urine			
DPE (mg/day)	<150	150–500	>500
Volume/cr of urine (mg/g)	<150	150–500	>500
Volume/Cr urine (mg/mmol)	<15	15–50	>50

Abbreviations: DEA – daily excretion of albumin; Al/Kr – ratio of albumin/creatinine; DPE – daily protein excretion; V/Cr – total protein/creatinine ratio [1].

Table 4

International Classification of Diseases (ICD)-10 by stages of chronic kidney disease

CKD stages	ICD-10 code
S1	N 18.1
S2	N 18.2
S3a	N 18.3
S3b	N 18.3
S4	N 18.4
S5	N 18.5
Stage not specified	N 18.9

hypertension helps to reduce the negative charge of the basement membrane of the renal glomeruli, as well as increase the size of its pores, thereby increasing the passage of plasma proteins into the renal tubules. As a result, albuminuria appears or worsens. [9, 10, 27]. These processes are accompanied by an increase in the production of cytokines and growth factors (platelet growth factor, transforming growth factor, which provoke an increased formation of the mesangial matrix and collagen. The outcome of such changes is the development of secondary focal segmental glomerulosclerosis and loss of renal function [9, 10, 20].

Albuminuria, like arterial hypertension, is the most significant factor in the progression of renal pathology. The effect of angiotensin II on its development has now been proven and can be direct (through a factor that activates platelets – the action of which is determined by the activity of intrarenal AN) and indirect (through the mechanisms of intrarenal hemodynamic disturbance described above) [6, 8, 11].

The rate of progression of renal dysfunction, according to modern concepts, directly depends on the severity of albuminuria.

Thus, pharmacological inhibition of RAAS with the use of ACE inhibitors and ARBs is a pathogenetically determined mechanism of nephroprotection. [16].

Blockade of the action of angiotensin II leads to a decrease in systemic and intraglomerular blood pres-

sure, reduces hyperfiltration, reduces albuminuria and the intensity of proliferative processes in the kidney, preventing the development of nephrosclerosis [16].

In large multicenter studies of patients with CKD, microalbuminuria and diabetic nephropathy, it was possible to prove that long-term use of ACE inhibitors inhibits the progression of renal failure [3–6, 8].

At the same time, there are concerns about the possible deterioration of kidney function against the background of the appointment of angiotensin-converting enzyme inhibitors, especially in the presence of initial renal failure [25].

As mentioned earlier, the use of ACE inhibitors leads to a decrease in intraglomerular pressure due to dilatation of the efferent arteriole. An excessive decrease in it can lead to an increase in creatinine levels [16, 25].

An important role in the reduction of glomerular filtration when prescribing these drugs is given to the fall in mean arterial pressure in the aorta to a level that cannot adequately maintain renal perfusion (55 mm Hg) [16].

Factors provoking the growth of azotemia when using ACE inhibitors can be a decrease in the volume of circulating fluid due to the use of diuretics, bilateral stenosis of the renal arteries, stenosis of the artery of a single kidney [16]. In addition, it is necessary to take into account the decrease in the clearance of ACE-i in CKD. As a result, it is recommended to treat with ACE inhibitors, starting with low doses, under the strict control of blood pressure, creatinine and serum potassium [15–19].

A prerequisite for adequate nephroprotection in patients with high blood pressure is the achievement of certain target values of blood pressure [11].

According to the recommendations of the All-Russian Scientific Society of Cardiology in patients with chronic kidney disease, these are numbers below 130/80 mm Hg. Art. [1]. With proteinuria above 1 g/l, target blood pressure values should be below 125/75 mm Hg. Art. Most often, combination antihypertensive therapy is required to achieve the desired result [6, 11].

Thus, according to the results of the studies, the high efficiency of ACE inhibitors in slowing down the progression of CKD is beyond doubt.

However, there is still no consensus on whether the efficacy and, most importantly, the safety of representatives of this pharmacological class in patients with CKD are the same.

Improving the methods of renal replacement therapy has provided a significant reduction in mortality in patients with CKD.

At the same time, this brought to the fore the problem of quality of life in this patient population [12, 13].

The quality of life is an integral characteristic of

the physical, mental, emotional and social functioning of a person, based on his subjective perception [12, 13, 14, 23].

The data currently available suggest that a regular study of the quality of life against the background of ongoing therapy can help in a timely manner to carry out an adequate correction of treatment [1, 14].

Most often, the SF-36 questionnaire is used to assess the quality of life in modern studies (36-item Short Form Health Survey).

The SF-36 structure includes 8 scales: physical functioning (PF), role functioning due to physical condition (RFPC), pain intensity (PI), general health (GH), vital activity (VA), social functioning (SF), role functioning due to emotional state (RFES) and mental health (MH).

The “physical functioning” scale characterizes the range of feasible physical activity, “role functioning due to the physical state” – the influence of the physical state on the assessment of the role in life, the “pain intensity” scale reflects the severity of the pain syndrome and its impact on the patient’s normal activities, the scale “general health state” allows you to assess the general condition of the patient.

“Vital activity” characterizes the latter, as opposed to fatigue.

The scale “social functioning” reflects the degree of restrictions in social life.

“Role functioning due to the emotional state” makes it possible to judge the influence of the emotional status on the understanding of the patient’s role in life.

The mental health scale assesses anxiety, depression, decreased emotional and behavioral control.

Five scales (PF, RFPC, PI, GH, RFES) reveal “limitations”. They suggest that respondents assess their condition in points (from 1 to 100).

Accordingly, the fewer restrictions related to each of these scales, the higher the indicator that evaluates one or another aspect of the patient’s life.

Three scales (GH, VA, PH) reflect the “level of well-being” with a wider range of negative and positive states. The absence of restrictions corresponds to 50% of the results on these scales, and the maximum values (up to 100 points) indicate the predominance of positive statements and a favorable assessment of one’s health.

Based on the results listed above, the total parameters are calculated – the physical component of health (PCH) and the mental component of health (MCH) [12–14].

In nephrology, most of the studies that have examined the quality of life of patients concern patients receiving dialysis treatment [12–14].

In the predialysis population, the number of studies on the assessment of the quality of life of patients is much less and their results are very contradictory.

So, for example, Yu.L. Chesnokova et al., conducted a comparative study of the quality of life of patients with predialysis CKD (42 patients, mean age 40 ± 8.9 years, GFR 11.5 ± 7.5 ml/min) and those receiving program hemodialysis treatment (57 patients, mean age 41.8 ± 9.9 years) using the SF-36 questionnaire.

They revealed that in the group of patients who did not yet require renal replacement therapy, quality of life indicators was better compared to those in the dialysis population.

An important result of the work was the discovery in the first group of a statistically significant direct correlation between the glomerular filtration rate and such scales of the questionnaire as physical functioning and role functioning, due to the physical and emotional state. At the same time, the duration of CKD did not correlate with any of the indicators of quality of life.

Perlman R.L. et al, unlike previous authors, did not reveal in their work (634 patients with predialysis CKD, mean GFR 23.6 ± 9.6 ml/min/ 1.73 m^2) a significant association between glomerular filtration rate and quality indicators. life.

However, in this study, it was also possible to demonstrate higher values of all scales of the SF-36 questionnaire in patients with predialysis CKD compared with patients on program hemodialysis (PGD), and in this case, the differences between the groups turned out to be highly statistically significant.

According to Kalender B. et al., the quality of life in patients with pre-dialysis CKD was lower than in patients receiving peritoneal dialysis treatment.

A study by Lopez Revuelta K. et al. among 318 patients with CKD showed that low values of the mental health component scale at the start of dialysis therapy are a significant predictor of subsequent all-cause mortality during renal replacement therapy, especially in patients with diabetes mellitus.

Thus, the group of patients with CKD is a constantly growing population that requires close attention not only from nephrologists and specialists from dialysis centers, but also from general practitioners.

The leading role of cardiovascular pathology in the structure of mortality in patients receiving renal replacement therapy dictates the need to improve the algorithms for the examination and treatment of these patients even at the pre-dialysis stage of the disease [12–14].

Changes in the cardiovascular system in CKD are caused by many factors, both traditional (age, gender, etc.) and those caused by renal failure itself.

The results of studies devoted to the study of the pathogenetic role of each of these factors are contradictory and require clarification.

The possibility of regression of pathological changes in the cardiovascular system under the influence of a cer-

tain drug intervention (for example, LV myocardial hypertrophy during therapy with ACE inhibitors) is shown in patients with hypertension. It seems promising to conduct such studies among patients with CKD [3–6].

The identification of factors that determine the rate of progression of CKD is extremely relevant at the present time [18].

Early detection and targeted impact on those that are potentially correctable can significantly improve the prognosis of patients [18].

And in conclusion, we can conclude that the problem of quality of life in patients with chronic kidney disease is being studied to this day. Thus, in particular, in patients with the pre-dialysis stage of CKD, it remains unclear which manifestations of the disease primarily contribute to a decrease in the quality of life, and which do not. Nephrological researches and observations are continued.

REFERENCES

1. Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology* 2014;(8):7–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>
2. Living with chronic kidney disease. Interviews with the patient. Saint Petersburg, 2013
3. Daminov BT, Abdullaev ShS, Egamberdieva DA. Cardiac remodeling in patients with chronic kidney disease of various etiologies. *Буковинський медичний вісник* 2013;17(4):54–59
4. Абдуллаев ШС, Шарапов ОН, Асомов МИ. Сердечно-сосудистое ремоделирование у больных с различными формами нефропатии в стадии хронической почечной недостаточности. *Молодой ученый* 2017;138(4):225–229
5. Abdullayev ShS, Sharapov ON, Asomov MI. Cardiovascular remodelling in the patients with different forms of nephropathy on the stage of chronic kidney failure. *Young scientist* 2017;138(4):225–229 (In Russ.)
6. Daminov BT, Abdullaev ShS, Sharapov ON. Characteristics of prognostic risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease of diabetic etiology. Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference "Modern Science: Development Trends". Krasnodar, 2015;136–142
7. Daminov BT, et al. Prognostic risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. Proceedings of the IX International Scientific and Practical Conference "Modern Science: Development Trends". Krasnodar, 2015;143–149
8. Даминов БТ, Мирзаева БМ. Сосудистое ремоделирование у больных, находящихся на программном гемодиализе. *Нефрология* 2019; 23 (приложение 1):115. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-100-129
9. Daminov BT, Mirzaeva BM. Vascular remodeling in program hemodialysis patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (supplement 1): 115 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-100-129
10. Rasulev YE, Pirmanov ShV. Aspects of the development of chronic renal failure. *Modern scientific research and development*. 2017;(2):181–182
11. Раимкулова НР. Липидный и белковый спектр крови у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. *Молодой ученый* 2016;115(11):1169–1171
12. Raimkulova NR. Lipid and protein spectrum of blood in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. *Young scientist* 2016;115(11):1169–1171
13. Раимкулова НР, Курбонова МБ, Ортикбоев ФД, Усмонбекова ГУ. Нефропротективное действие статинов у

больных с хроническим гломерулонефритом. *Молодой ученый* 2017;142(8):131–133

Raimkulova NR, Kurbanova MB, Ortikboev FD, Usmonbekova GU. Nephroprotective effect of statins in patients with chronic glomerulonephritis. *Young scientist* 2017;142(8):131–133

11. Sabirov MA. Features of the circadian rhythm of blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Modern science: development trends* 2016;16:134–141

12. Khakimov DP, Ortikboev JO, Ortikboeva ShO. Evaluation of the emotional state of children on chronic program dialysis. Priority scientific directions: from theory to practice. *Kidney Disease* 2016;(16):134–141

13. Egamberdieva DA, Saipova DS. Relationship between renal function and physical activity in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Bulletin of TTA* 2019; (3):141–144

14. Egamberdieva DA, Saipova DS. The role of correction of physical activity of patients in the program of rehabilitation of patients with CKD. *Therapeutic Bulletin of Uzbekistan* 2019; (1):108–111

15. Egamberdieva DA, Daminov BT, Sabirzhanova ZT. Chronic kidney disease (issues of pathogenesis and diagnosis). Publishing house "Ijod-Print", Tashkent, 2018

16. Egamberdieva DA. Treatment of chronic kidney disease. Publishing house "Ijod-Print", Tashkent, 2018

17. Egamberdieva DA. Diagnosis of Chronic Kidney Disease. Ijod-Print Publishing House, Tashkent, 2018

18. Egamberdieva DA, Ruzmetova IA, Rasulev EE. Risk factors and progression of chronic kidney disease. *Therapeutic Bulletin of Uzbekistan* 2017;(4):91–96

19. Egamberdieva DA, Ruzmetova IA. Functional disorders of kidney function in patients with chronic heart failure. *Therapeutic Bulletin of Uzbekistan* 2017;(4):114–116

20. Raimkulova NR. Lipid metabolism disorders in chronic glomerulonephritis. Statin therapy. Print Publishing House "Ishonch nashr savdo", Tashkent, 2017, 115

21. Olimkhonova KN, Egamberdieva DA. Chronic kidney disease: pathophysiological role of intestinal dysbiosis and renoprotective efficacy of interventions for its modulation. *Therapeutic Bulletin of Uzbekistan* 2019;(4):138–142

22. Muminov DK. Functional changes of kidneys in patients with pneumonia. *European journal of pharmaceutical and medical research* 2020;7(2):35–37

23. Khalmukhamedov JA. On the issue of an objective assessment of acute pain. *Bulletin of Emergency Medicine* 2019; 12(2):57–65

24. Raimkulova NR, Kadirova GG. Kidney damage in metabolic syndrome. *Therapeutic Bulletin of Uzbekistan* 2019;(4):96–103

25. Kamilova UK, Masharipova DR. The study of indicators of kidney dysfunction in patients with CHF. *Therapeutic Bulletin of Uzbekistan* 2019;(4):34–37

26. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2, Suppl 1):1–266

27. Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens* 2002 Mar;20(3):405–412. doi: 10.1097/00004872-200203000-00015

28. Aladinsky VA, Nikiforov NG, Temchenko AV et al. Molecular – cellular changes in atherosclerosis. *Clinical medicine* 2015; (6):14–18

29. Atakhodjaeva GA. Quality of life and functional state of the kidneys in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Therapeutic Bulletin of Uzbekistan* 2015; (2): 202–207

30. Lipska KJ. Metformin Use in Patients With Historical Contraindications. *Annals of Internal Medicine* 2017;166 (3):225

31. Sorino C, Scichilone N, Pedone C, Negri S, Visca D, Spanevello A. When kidneys and lungs suffer together. *J Nephrol* 2019 Oct;32(5):699–707. doi: 10.1007/s40620-018-00563-1

32. Muminov DK. Sciences clinical features of pneumonia on the background with chronic kidney disease. *International Journal of Pulmonary and Respiratory Sciences*. Delhi, India 2019;1(1): 10–12

33. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019 Nov;96(5):1048–1050. doi: 10.1016/j.kint.2019.07.012

34. Levin A, Tonelli M, Bonventre J et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet* 2017 Oct 21;390(10105):1888–1917. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30788-2

35. Crews DC, Bello AK, Saadi G. World Kidney Day Steering Committee. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Kidney Int* 2019 Feb;95(2):242–248. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.007

36. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765

37. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018 Sep;94(3):567–581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011

Сведения об авторах:

Доц. Раимкулова Нарина Робертовна, д-р мед. наук 100140, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богишамол, д. 223, д. 54. Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа. Тел.: (998) 909421410; E-mail: robertovnanarina@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5789-9633>

Доц. Кадирова Гульчехра Ганиевна, канд. мед. наук 100140, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Суфизода, д. 5, кв. 8. Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа. Тел.: (998) 909705066; E-mail: kadirovagulchekhra26@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2832-4256>

Доц. Усманова Умида Шухратовна, канд. мед. наук 100140, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Машъал, д. 18. Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа. Тел.: (998) 903213399; E-mail: umka_u@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-0665>

About the authors:

Associate Professor Raimkulova Narina Robertovna, MD, PhD, DMedSci 100140, Uzbekistan, Tashkent city, st. Bogishamol, House 54, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Internal medicine, nephrology and hemodialysis. Phone: (998) 909421410; E-mail: robertovnanarina@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5789-9633>

Associate Professor Kadirova Gulchekhra Ganievna, MD, PhD 100140, Uzbekistan, Tashkent city, st. Sufizoda house 5, apt. 8, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Internal medicine, nephrology and hemodialysis. Tel.: (998) 909705066; E-mail: kadirovagulchekhra26@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2832-4256>

Associate Professor Usmanova Umida Shukhratovna, MD, PhD, 100140, Uzbekistan, Tashkent city, st. Mashal, house 18, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Internal medicine, nephrology and hemodialysis. Tel.: (998)903213399; E-mail: umka_u@inbox.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2320-0665>

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

Статья поступила в редакцию 08.09.2023;
одобрена после рецензирования 17.01.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 08.09.2023;
approved after reviewing 17.01.2024;
accepted for publication 27.05.2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations

© Е.Н. Головина, А.В. Ватазин, 2024
УДК 578.834.1-06 : 616.61-036.11-001

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-37-42
EDN: TJBMTI

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Елена Николаевна Головина¹, Андрей Владимирович Ватазин²

^{1,2}Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

¹Elena_Golovina81@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2567-125X>
²Vatasin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить частоту острого повреждения почек легкой и средней степени тяжести у больных COVID-19. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проанализированы данные историй болезни 200 больных, госпитализированных в инфекционное отделение Наро-Фоминской областной больницы Московской области по поводу COVID-19 преимущественно с легкой и средней степенью тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии, не требующих респираторной поддержки и заместительной почечной терапии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Несмотря на то, что у анализируемой группы больных было не самое тяжелое течение COVID-19, первая стадия острого повреждения почек выявлена у 22,5% больных, что проявлялось временным снижением почасового диуреза, повышением уровня креатинина, мочевины, протеинурией и эритроцитурией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Развитие острого повреждения почек чаще всего ассоциировалось с пожилым возрастом, наличием ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением.

Ключевые слова: острое повреждение почек, COVID-19, факторы риска

Для цитирования: Головина Е.Н., Ватазин А.В. Острое повреждение почек легкой и средней степени тяжести у больных COVID-19. *Нефрология* 2024;28(2):37-42. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-37-42. EDN: TJBMTI

ACUTE KIDNEY INJURY OF MILD TO MODERATE SEVERITY IN PATIENTS WITH COVID-19

Elena N. Golovina¹, Andrey V. Vatazin²

^{1,2}Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Moscow Regional Research Clinical Institute name after M.F.Vladimirsky, Moscow, Russia

¹Elena_Golovina81@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-2567-125X>
²Vatasin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

ABSTRACT

THE AIM: to study the incidence of mild to moderate acute kidney injury in patients with COVID-19. **PATIENTS AND METHODS.** The data of the case histories of 200 patients hospitalized in the infectious diseases department of the Naro-Fominsk Regional Hospital of the Moscow region for COVID-19 were analyzed, mainly with mild to moderate severity of lung damage according to computed tomography, which do not require respiratory support and renal replacement therapy. **RESULTS.** Despite the fact that the analyzed group of patients did not have the most severe course of COVID-19, the first stage of acute kidney injury was detected in 22.5% of patients, which was manifested by a temporary decrease in hourly diuresis, increased creatinine, urea, proteinuria and erythrocyturia. **CONCLUSION.** The development of acute kidney injury was most often associated with older age, coronary heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity.

Keywords: acute kidney injury, COVID-19, risk factors

For citation: Golovina E.N., Vatazin A.V. Acute kidney injury of mild to moderate severity in patients with COVID-19. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):37-42. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-37-42. EDN: TJBMTI

ВВЕДЕНИЕ

Недавняя пандемия COVID-19 стала серьезной проблемой, которая оказала пагубное воздействие на здоровье людей всех возрастов во всем мире [1]. Пандемия COVID-19 оказала также негативное влияние и на экономику здравоохранения [1–3]. Впервые выявленный, как группа случаев пневмонии неизвестного происхождения в г. Ухане (Китай, декабрь 2019 г.), коронавирус с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) быстро распространился по всему миру, что побудило ВОЗ объявить вспышку коронавирусной болезни чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения международного значения [4].

На ранней стадии инфекции SARS-CoV-2 симптомы заболевания, как правило, были неспецифичны. Это затрудняло клиническую диагностику, особенно в районах с циркуляцией других респираторных вирусов, таких как вирус гриппа и риновирус человека, и даже неинфекционных патогенов, таких как вирус денге [5–7].

Из-за неспецифического клинического проявления заболевания компьютерная томография грудной клетки (КТ) широко использовалась в качестве дополнительного инструмента при обследовании пациентов с COVID-19 для оценки прогрессирования заболевания и объема поражения легких при SARS-CoV-2. [7]. Как правило, наиболее важными изменениями изображений, наблюдаемыми у пациентов с COVID-19, являлись многолопастные поражения в обоих легких, а также двустороннее и периферическое помутнение по типу «матового стекла» с консолидированными изменениями или без них.

Как показали дальнейшие исследования, распространение вируса в почки, по-видимому, является вероятным фактором патогенеза COVID-19 [11]. Вместе с тем, в настоящее время до конца неясно, имеет ли эта инфекция существенное патофизиологическое значение для почек или нет, хотя известно, что SARS-CoV-2 непосредственно инфицирует и повреждает клетки почек.

Известно, что рецептор ACE2, обеспечивающий проникновение в клетки трех штаммов коронавируса (SARS-CoV, NL63 и SARS-CoV-2), также присутствует и в проксимальных канальцах почки на апикальной мембране щеточной каймы. Исследования также показали их присутствие и на подоцитах, которые могут выступать в качестве места инвазии вирусных частиц [12].

При этом многочисленные исследования продемонстрировали поражение почек при COVID-19. Так, по данным Yu. Cheng et al. [11], отмечена

высокая распространенность повреждения почек у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в виде, как минимум, повышения сывороточного креатинина примерно в 40 % случаев. Авторы подтвердили корреляцию между тяжестью поражения почек и вероятностью попадания пациентов в отделение интенсивной терапии. В этой связи была подчеркнута роль тестов, выявляющих повреждение почек, и рекомендовано их использование для прогнозирования исходов COVID-19 даже у пациентов с незначительными проявлениями респираторных симптомов.

Весьма значительный опыт лечения больных COVID-19 показал, что поражение почек встречается часто и варьирует от легкой протеинурии до прогрессирующего острого повреждения почек (ОПП) [2]. По данным H.A. Rotan, S.N. Reddy (2020), у этих пациентов было выявлено более низкое количество тромбоцитов и лимфоцитов, более высокое количество лейкоцитов, более высокая частота сопутствующих заболеваний и потребность в интенсивной терапии по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [3].

В патогенезе повреждения почек у пациентов с COVID-19 может быть задействовано множество факторов [15,16]. Первоначальным фактором может быть прямое воздействие вируса на почечную паренхиму, опосредованное активацией ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который функционирует как рецептор SARS-CoV-2. Гены ACE-2 и трансмембранной протеазы, серина 2 (TMPRSS2) экспрессируются в клетках почек в той же степени, как и в легких, тонкой кишке и пищеводе, поддерживая их роль в качестве основных мишеней SARS-CoV-2 [17]. Более того, недавние исследования предполагают, что подоциты и проксимальные извитые канальцы, которые экспрессируют ген ACE2, являются важными клетками-хозяевами SARS-CoV-2, подтверждая, что почечная ткань является возможной мишенью SARS-CoV-2 [18].

Массивная альбуминурия и протеинурия также весьма часто наблюдаются у пациентов с COVID-19 [17]. В недавнем исследовании, проведенном Cheng et al. [19], у 44 % пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, были обнаружены гематурия и протеинурия. При этом у 27 % из них гематурия была выявлена уже при поступлении в стационар [18,19]. Таким образом, поражение почек, по-видимому, является распространенным явлением при инфекции SARS-CoV-2, а ОПП является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [20].

Посмертные образцы тканей почек у больных,

умерших от SARS-CoV-2, подтверждают прямое повреждение почек при COVID-19 [21, 22]. Более того, при иммуногистохимическом исследовании показано, что антиген нуклеокапсидного белка SARS-CoV-2 непосредственно накапливается в почечных канальцах. Вирусоподобные частицы видны в почках и при электронной микроскопии [18]. У пациентов с COVID-19 сообщается также о коллапсирующей гломерулопатии [23].

Все это свидетельствует, что острое повреждение почек является одним из компонентов патогенеза SARS-CoV-2. Это диктует необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на выяснение роли ОПП в танатогенезе при COVID-19 и разработку соответствующих стратегий комплексного лечения, тем более, что эксперты все чаще предсказывают переход от пандемии к эндемическому варианту COVID-19 [25].

Цель: изучить частоту острого повреждения почек легкой и средней степени тяжести у больных COVID-19.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Был выполнен ретроспективный анализ 200 историй болезни пациентов, госпитализированных в ГБУЗ МО «Наро-Фоминская областная больница» с COVID-19 с марта 2020 года по январь 2021 года. В указанное инфекционное отделение госпитализированы преимущественно больные с легкой и средней степенью поражения легких по КТ, не требующие респираторной поддержки и заместительной почечной терапии. В анализ включены пациенты старше 18 лет с инфекцией COVID-19, подтвержденной лабораторно методом полимеразной цепной реакции в мазке из носоглотки, а также на основании данных компьютерной томографии органов грудной клетки. В зависимости от процента поражения легочной ткани тяжесть пневмонии определялась как: легкая – 25 %, средняя – 25–50 %, среднетяжелая – 50–75 % и тяжелая – 75 % и более.

Для определения наличия и тяжести повреждения почек использовали уровень сывороточного креатинина и мочевины, степень протеинурии и мочевого осадок. Оценивали также демографи-

ческие данные, сопутствующую патологию и некоторые лабораторные показатели (D-димеры и прокальцитонин). Критериями исключения были: возраст – младше 18 лет, пациенты с ХБП5 и перенесшие аллотрансплантацию трупной почки (АТПП).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов программного обеспечения «SPSS Statistics v.26.0» («SPSS Inc IBM Company», США). Непрерывные переменные были описаны как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) для нормально распределенных данных или значение медианы и интерквартильного диапазона (IQR) для распределения, отличного от нормального. Качественные данные были представлены в виде частоты и процентов. Центральные тенденции непрерывных переменных сравнивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 200 пациентов, 37 % больных были мужского пола, 63 % – женского, средний возраст составил 64 ± 14 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: с повышенным уровнем креатинина (45 больных) и нормальным уровнем креатинина (155 больных). Повышение креатинина было выявлено у 22,5 % больных. Характерно, что повышенный уровень креатинина наблюдался чаще у более пожилых пациентов. Среди больных с повышенным уровнем креатинина распределение по частоте между мужчинами и женщинами было одинаковым (49 и 51 % соответственно). Данные представлены в табл. 1.

Легкая степень поражения легочной ткани была зарегистрирована у 111 больных (55 %), средняя степень – у 55 (27,5 %), среднетяжелая степень – у 30 (15 %), тяжелая степень – у 4 больных (2 %). Большинство больных были с легкой и средней степенью повреждения легких. Только у 30 больных была среднетяжелая степень и у 4 больных – тяжелая степень поражения легких. Малое число наблюдений больных со средне-

Таблица 1 / Table 1

Распределение больных по возрасту и полу в зависимости от уровня креатинина

Distribution of patients by age and sex, depending on creatinine levels

Показатель	Общая группа (n=200)	С повышением уровня креатинина в сыворотке крови (n=45)	p	Без повышения уровня креатинина в сыворотке крови (n=155)	p
Возраст, $M \pm SD$	$64,74 \pm 14,7$ года	$68,7 \pm 16,2$ года	0,001	$63,58 \pm 14,1$ года	0,033
Мужской пол, n (%)	37	49	0,001	33,5	0,001
Женский пол, n (%)	63	51	0,001	66,5	0,001

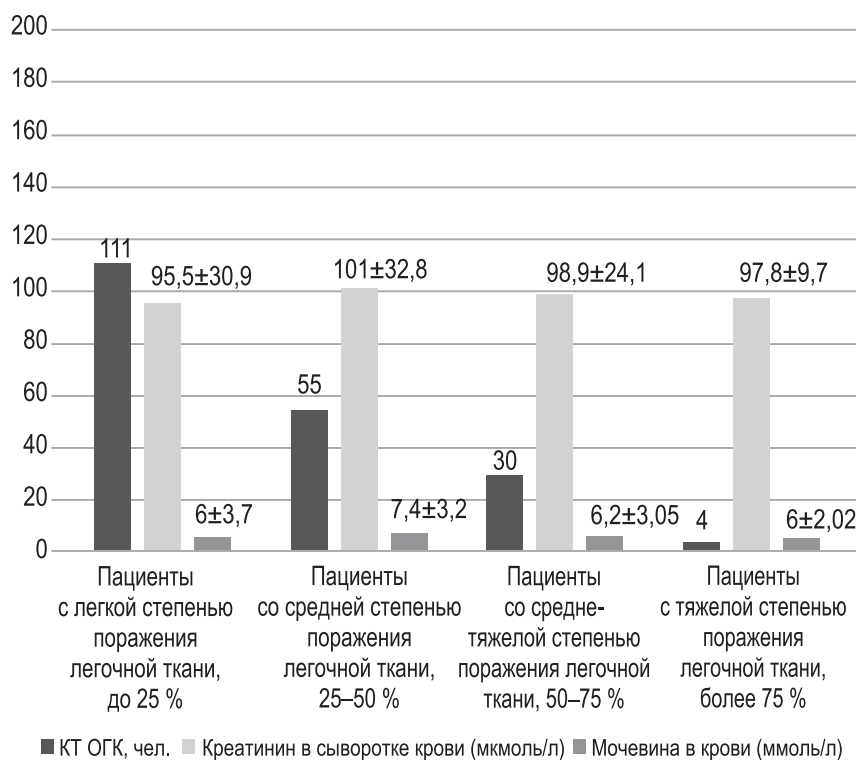


Рисунок. Уровни креатинина и мочевины в зависимости от тяжести поражения легких.
Figure. Creatinine and urea levels depending on the severity of lung damage.
Примечание. КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

тяжелой и тяжелой степенью поражения легких не позволяет нам сделать выводы о корреляции между уровнем креатинина и мочевины и степенью поражения легких по данным КТ (рисунок).

были в пределах референсных значений (табл. 2).

Большинство больных, госпитализированных по поводу COVID-19, имели сопутствующие заболевания (табл. 3). Чаще всего больные страдали

Средний уровень креатинина составил 99,5 ммоль/л. При этом у больных, отнесенных к группе с повышенным креатинином, он составил в среднем 139,0 ммоль/л. Уровень мочевины у этих больных составил 10,0 ммоль/л, в то время как у больных с нормальным уровнем креатинина мочевины составляла 6,36 ммоль/л. Протеинурия в пределах 1 гр. в сутки наблюдалась у 27,5% больных. При этом частота протеинурии у больных с повышенным уровнем креатинина составила 28,9%, в то время как при нормальном креатинине протеинурия встречалась только у 12,9% больных. Эритроцитурия при повышенном уровне креатинина отмечена у 13,3% больных. При нормальном уровне креатинина эритроцитурия встречалась у 9,7% больных. D-димер и прокальцитонин у всех больных

Таблица 2 / Table 2

Некоторые лабораторные данные в зависимости от уровня креатинина Some laboratory parameters depending on creatinine levels

Показатель	Общая группа (n=200)	С повышением уровня креатинина в сыворотке крови (n=45)	p	Без повышения уровня креатинина в сыворотке крови (n=155)	p
Протеинурия (до 1 г/сут)	27,5	28,9	0,001	12,9	0,001
Эритроцитурия, мкл	12	13,3	0,001	9,7	0,001
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	99,5	139,0	0,001	94	0,148
Мочевина сыворотки, ммоль/л	8,18	10,0	0,2	6,36	0,2
D-димеры сыворотки, мкг FEU/мл	0,3	0,3	0,005	0,3	0,005
Прокальцитонин, нг/мл	0,043	0,04	0,005	0,047	0,005

Таблица 3 / Table 3

Сопутствующие заболевания у больных COVID-19 Concomitant diseases in patients with COVID-19

Сопутствующие заболевания	Общая группа (n=200)	С повышением уровня креатинина в сыворотке (n=45)	p	Без повышения уровня креатинина в сыворотке (n=155)	p
АГ	62	71,1	0,007	59,4	0,025
Ожирение	16,5	15,6	0,001	16,8	0,001
СД	22	35,6	0,074	18,1	0,001
ИБС	68	42,2	0,4	31,6	0,001
Онкологические заболевания	3,5	2,2	0,001	3,9	0,001
Фибрилляция предсердий	4,5	8,9	0,001	3,2	0,001
ХБП	3,5	11,1	0,001	1,3	0,001

ишемической болезнью сердца (68% больных) и артериальной гипертензией (62% больных). По данным мультиномиальной логистической регрессии, именно с повышением креатинина в сыворотке крови чаще всего ассоциировались именно эти сопутствующие заболевания.

Сахарный диабет (СД) был у 22% больных, ожирение – у 16,5% больных. Сахарный диабет также ассоциировался с повышением уровня креатинина. Реже других встречались хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий и онкологические заболевания (от 3,5 до 4,5% больных)

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали данные о 200 больных, госпитализированных в инфекционное отделение Наро-Фоминской областной больницы Московской области по поводу COVID-19 преимущественно с легкой и средней степенью тяжести поражения легких по КТ, не требующих респираторной поддержки и заместительной почечной терапии.

Несмотря на то, что у анализируемой группы больных было не самое тяжелое течение COVID-19, первая стадия острого повреждения почек (ОПП) выявлена у 22,5% больных, что проявлялось временным снижением почасового диуреза, повышением уровня креатинина, мочевины, протеинурии и эритроцитурией.

Развитие ОПП чаще всего ассоциировалось с пожилым возрастом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ожирением. Именно эти больные представляют собой группу риска в плане развития ОПП даже при нетяжелом течении COVID-19.

Наши данные согласуются с многочисленными исследованиями, проведенными во всем мире [26, 27]. Недавний мета-анализ выявил наличие ОПП у 28% госпитализированных пациентов с COVID-19. При этом ОПП было выявлено уже у 45% больных, находившихся в отделении реанимации, а частота применения заместительной почечной терапии у этих больных составила 9% [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши исследования показали, что у больных коронавирусной инфекцией, даже ассоциированной с пневмонией легкой степени, необходимо особое внимание уделять нарушению экскреторной функции почек с целью своевременной коррекции выявленных нарушений. Более того, эти больные должны находиться в дальнейшем на диспансерном наблюдении, а особое

внимание к функции почек у больных с легким течением COVID-19 позволит предупредить хронизацию процесса.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Sohrabi S, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A et al. The World Health Organization declares a global emergency: a review of the new coronavirus 2019 (COVID-19). *Int J Surg* 2020;76:71–76
2. Shanmugaraj B, Malla A, Fulcharoen V. The emergence of a new coronavirus 2019-nCoV: the need for rapid development of vaccines and biological drugs. *Pathogens* 2020;9(2):148
3. Rotan HA, Reddy SN. Epidemiology and pathogenesis of the outbreak of coronavirus disease (COVID-19). *J Is autoimmune* 2020;109:102433
4. WHO (World Health Organization). Statement on the meeting of the Emergency Committee of the International Health Regulations (2005) in connection with the outbreak of a new coronavirus (2019-nCoV). Geneva, Switzerland: WHO Newsletter; 2020
5. da Silva SJR, de Magallanes JJF, Pena L. Simultaneous circulation of DENV, CHIKV, ZIKV and SARS-CoV-2 in Brazil: an inconvenient truth. *Unified Health* 2021;12:100205. 10.1016/j.onehlt.2020.100205
6. Bordini L, Nicastrì E, Scorzolini L, Di Caro A, Capobianchi MR, Castilletti S, Lalle E. Differential diagnosis of the disease in patients under observation for a new coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Eurosurveillance* 2020;25(8):2000170
7. Yang G, Li KK, Lam LTM, Yang B, Chua YH, Lim AYN, Phang KF, Kyu GS, Teng H, Ngai KH, Lin L, Fu RM, Pada S, Ng LS, Tambia PA. Hidden COVID-19 and a false positive serological analysis for dengue in Singapore. *Infection with the lancet Dis* 2020;20(5):536. 10.1016/S1473-3099(20)30158-4
8. Wang K, Kang S, Tian R, Zhang H, Zhang X, Wang Y. Visualizing manifestations and diagnostic value of computed tomography of the chest in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Xiaogan district. *Clinic. Radiol.*
9. Safiabadi Tali SH, Leblanc JJ, Sadik Z, Oevunmi OD, Camargo S, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM, Jahanshahi-Anbukhi S. Tools and methods for detecting coronavirus 2 with severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) /COVID-19. *Clinic Microbiol Editorial Office* 2021;34(3):e00228-20 10.1128/CMR.00228-20
10. Udugama B, Kadiresan P, Kozlovsky HN, Malekjahani A, Osborn M, Lee VYK, Chen H, Mubareka S, Gubbai JB, Chan VKV. Diagnosis of COVID-19: disease and tools for detection. *ACS Nano* 2020;14(4):3822–3835. 10.1021/acsnano.0c02624
11. Cheng Yu, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with the death of COVID-19 patients in the hospital. *Kidneys* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
12. Minghao Ye, Jan Wysocki, William J, Soler MJ, Kokich I, Battle D. Localization in glomeruli and expression of angiotensin converting enzyme 2 and angiotensin converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Непрол* 2006;17(11):3067–3075. doi: 10.1681/ASN.2006050423
13. Ronko S, Reis T, Hussein-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8(7):738–742. 10.1016/s2213-2600(20)30229-0
14. Ченг И, Люо Р, Ван К и др. Заболевания почек связано со смертью пациентов с COVID-19 в больнице. *Почки Int* 2020;97:829–838. 10.1016/j.kint.2020.03.005
15. Yalameha B, Roshan B, Lakkakula VK, Bhaskar ML. Views on the relationship between kidney disease and coronavirus disease in 2019. *J Nephropharmacol* 2020;9(2):e22. 10.34172/njp.2020.22
16. Kushlaa A, Buyakhya A. Nephropathy COVID-19; probable mechanisms of renal failure. *J Nephropathol* 2020;9:e35. 10.34172/jnp.2020.35
17. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of the potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on the analysis of a

single cell transcriptome. *Intensive care Med* 2020;1–3. 10.1007/s00134-020-06026-1

18. Diao B, Feng Z, Wang S etc. The human kidney is a target for a new infection caused by coronavirus 2 with severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). *Preparation for medRxiv* 2020

19. Cheng Yi, Luo R, Wang K et al. Impaired renal function is associated with the death of patients with COVID-19 in the hospital. *medRxiv* 2020

20. Naiker S, Yang KV, Hwang SJ, Liu BK, Chen JH, Ja V. The new epidemic of coronavirus 2019 and kidneys. *Kidneys Int* 2020;97: 824–828. 10.1016/j.kint.2020.03.001

21. Sun J, Zhu A, Li H etc. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from the urine of a patient with COVID-19. *The germs of Emerg infect* 2020;9:991–993

22. Qin S, Zhou L, Hu Z etc. Impaired regulation of the immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious disease* 2020;71(15):762–768. 10.1093/cid/ciaa248

23. Larsen SP, Born TD, Wilson DD, Sakka O, Sharshir MA. Collapsing glomerulopathy in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International Kidney Conference* 2020;5(6): 935–939. 10.1016/j.ekir.2020.04.002

24. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, Nörz D, Heinrich F, Meißner K, Wichmann D et al. Renal tropism of SARS-CoV-2 is associated with acute kidney injury. *The Lancet* 2020;396:597–598.4

25. Katsurakis A. COVID-19: endemic does not mean harmless. *Nature* 2022;601:485. doi: 10.1038/d41586-022-00155-x

26. Fischer M, Neugarten J, Bellin E, Younes M, Stahl L, Jones TS, Abramowitz MK, Levi R, Kumar N, Mokshitsky MH etc. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparative study. *J Am Soc Непрол* 2020;31: 2145–2157. doi: 10.1681/ASN.2020040509

27. Kolhe NV, Flak RJ, Selby NM, Taal MV. Acute kidney injury associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *PLoS Med* 2020;17: e1003406. doi: 10.1371/journal.pmed.1003406

28. Silver SA, Beaubien-Suligny V, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, Meraz-Munoz A, Wald R, Harel Z. Prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney medicine* 2021;3:83–98.e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.11.008

29. Румянцев АШ, Хасун МХ, Панина ИЮ, Коростелева НЮ, Шуракова ВА, Земченков ГА. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при COVID-19: есть ли перспективы? *Нефрология* 2021;25(4):95–106. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-4-95-106>

Rumyantsev ASH, Khasun MKh, Panina IYu, Korostel'eva NYu, Shurakova VA, Zemchenkov GA. Extracorporeal hemocorrection methods for COVID-19: are there outlooks? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):95–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-4-95-106>

Сведения об авторах:

Аспирант Головина Елена Николаевна

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: 8(916)537-47-11; E-mail: Elena_Golovina81@mail.ru, ORCID: 0009-0002-2567-125X

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, заведующий кафедрой. Тел.: 8(916)148-27-90; E-mail: Vatasin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8497-0693

About the authors:

Postgraduate student Golovina Elena Nikolaevna, MD

129110, Russia, Moscow, st.Shchepkina, 61/2. Moscow Regional Research Clinical Institute name after M.F.Vladimirsky, department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: 8 (916)537-47-11; E-mail: Elena_Golovina81@mail.ru, ORCID: 0009-0002-2567-125X

Prof. Vatasin Andrey Vladimirovich, MD, PhD, DMed Sci

129110, Russia, Moscow, st.Shepkina,61/2. Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, department of transplantology, nephrology and artificial organs, head of the department. Phone: 8(916)148-27-90; E-mail: Vatasin@yandex.ru, ORCID:0000-0001-8497-0693

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 no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 24.05.2023;
одобрена после рецензирования 15.01.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 24.05.2023;
approved after reviewing 15.01.2024;
accepted for publication 27.05.2024

© М.Г. Панченко, М.З. Гасанов, М.М. Батюшин, А.А. Казанская, Г.И. Аппаков, 2024
УДК 616.61-036.12 : 611.018.74-06 : 616.89-008.19

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-43-54

EDN: THETJP

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ЕЕ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Манэ Гарниковна Панченко¹, Митхат Зульфугарович Гасанов^{2✉},
Михаил Михайлович Батюшин³, Адель Александровна Казанская²,
Герман Игоревич Аппаков³

¹ Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», г. Ростов-на-Дону, Россия;

² Институт медицинского образования, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород, Россия;

³ Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

¹ mane.panchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9273-8066>

² mitkhat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>.

³ batjushin-m@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

⁴ adel.kazanskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0800-9606>

⁵ german.appakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-6029>

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить клиничко-патогенетические особенности развития эндотелиальной дисфункции (ЭД) у пациентов с хронической болезнью почек и ее вклад в развитие когнитивных нарушений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование были включены 80 пациентов с ХБП 3А–5Д стадий в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст $58,9 \pm 1,4$ года): 43 женщины (средний возраст $60,1 \pm 1,9$ года) и 37 мужчин (средний возраст $57,4 \pm 2,3$ года). Пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 40 пациентов с ХБП 3А–5 (средний возраст $59,9 \pm 2,1$ лет), во 2-ю группу – 40 пациентов с ХБП 5Д (средний возраст $58,1 \pm 2$ года). Всем пациентам были выполнены общий и биохимический анализы крови, определены уровни эндотелиальной синтазы оксида азота 3 (eNOS-3) и эндотелина-1 (END-1), проведена проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД), тестирование на наличие и степень выраженности когнитивных нарушений с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) и краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE). **РЕЗУЛЬТАТЫ:** распространенность ЭД в общей когорте пациентов по результатам положительной пробы с ЭЗВД составила 55 % случаев. ЭД статистически значимо чаще определялась в группе пациентов, получающих лечение гемодиализом, по сравнению с пациентами 1-й группы: 70 % против 40 % соответственно ($p=0,007$). Уровень eNOS-3 в 1-й группе был выше по сравнению со 2-й группой и составил $1,01 \pm 0,5$ нг/мл против $0,76 \pm 0,3$ нг/мл ($p=0,008$). Во время как уровень END-1 был статистически значимо ниже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й и составил $45,4 \pm 9,1$ пг/мл против $54,9 \pm 4,7$ пг/мл ($p<0,001$). Когнитивные нарушения были выявлены в общей когорте: по MMSE – в 67,5 % случаев, по MoCA – в 71,3 %, причем чаще встречались во 2-й группе. Статистически значимых связей между результатами пробы с ЭЗВД и тестирования по шкалам MoCA и MMSE выявлено не было. Уровень eNOS-3 был ниже в подгруппе пациентов с когнитивными нарушениями по MoCA по сравнению с подгруппой без таковых: $0,73 \pm 0,1$ нг/мл против $0,94 \pm 0,2$ нг/мл ($p=0,127$). Содержание END-1 было статистически значимо выше в подгруппе пациентов с когнитивными нарушениями по MoCA – $52,98 \pm 1,2$ пг/мл по сравнению с подгруппой без таковых – $47,67 \pm 1,5$ пг/мл ($p=0,043$). При оценке взаимосвязи уровней eNOS-3 и END-1 с результатами пробы с ЭЗВД было установлено, что у пациентов с положительной пробой в 1-й группе уровень eNOS-3 был статистически достоверно выше по сравнению со 2-й группой ($p=0,01$). В отношении END-1 наблюдалась обратная зависимость, его уровень был ниже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($p<0,01$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, в результате проведенного исследования была выявлена высокая распространенность эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП 3А–5Д стадий. Прогрессирующая потеря функции почек приводит к дисрегуляции молекулярных механизмов контроля сосудистого тонуса и развитию ЭД. eNOS-3 и END-1 продемонстрировали высокую чувствительность в отношении верификации ЭД, а их определение повышает информативность пробы с ЭЗВД. Развитие и прогрессирование ЭД у пациентов с ХБП – многофакторный процесс, который приводит к нарушению гемодинамики в различных органах и тканях, их повреждению и оказывает негативное влияние на качество жизни пациента, его когнитивный статус и продолжительность жизни.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения, эндотелиальная синтаза оксида азота 3, эндотелин-1

Для цитирования: Панченко М.Г., Гасанов М.З., Батюшин М.М., Казанская А.А., Аппаков Г.И. Клиничко-патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек и ее вклад в развитие когнитивных нарушений. *Нефрология* 2024;28(2):43-54. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-43-54. EDN: THETJP

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENTS

Mane G. Panchenko¹, Mitkhat Z. Gasanov^{2✉}, Mikhail M. Batyushin³,
Adel A. Kazanskaya², German I. Appakov³

¹ Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», Rostov-on-Don, Russia;

² Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia;

³ Rostov State Medical University», Rostov-on-Don, Russia

¹ mane.panchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9273-8066>

² mitkhat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>.

³ batyushin-m@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>

⁴ adel.kazanskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0800-9606>

⁵ german.appakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5282-6029>

ABSTRACT

THE AIM: to study the clinical and pathogenetic features of the development of endothelial dysfunction (ED) in patients with chronic kidney disease stages 3A-5D and its contribution to the development of cognitive impairment. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 80 patients with CKD stages 3A-5D aged from 26 to 79 years (average age 58.9 ± 1.4 years): 43 women (average age 60.1 ± 1.9 years) and 37 men (average age 57.4 ± 2.3 years). The patients were divided into 2 groups: group 1 included 40 patients with CKD 3A-5 (average age 59.9 ± 2.1 years), group 2 included 40 patients with CKD 5D (average age 58.1 ± 2 years). All patients underwent common and biochemical blood tests, the levels of endothelial nitric oxide synthase 3 (eNOS-3) and endothelin-1 (END-1) were determined, an endothelium-dependent vasodilation test (EDVD) was performed, testing for the presence and severity of cognitive disorders using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and the Mini Mental State Examination (MMSE). **RESULTS:** The prevalence of ED in the overall cohort of patients based on the results of a positive test with EDVD was 55 % of cases. ED was statistically significantly more often detected in the group of patients receiving hemodialysis treatment compared to patients in group 1: 70 % versus 40 %, respectively ($p=0.007$). The level of eNOS-3 in group 1 was higher compared to group 2 and amounted to 1.01 ± 0.5 ng/ml versus 0.76 ± 0.3 ng/ml ($p=0.008$). While the level of END-1 was statistically significantly lower in patients of group 1 compared to group 2 and amounted to 45.4 ± 9.1 pg/ml versus 54.9 ± 4.7 pg/ml ($p<0.001$). Cognitive impairments were identified in the general cohort: according to MMSE – in 67.5 % of cases, according to MoCA – in 71.3 %, and were more common in group 2. There were no statistically significant relationships between the results of the EDVD test and testing on the MoCA and MMSE scales. The level of eNOS-3 was lower in the subgroup of patients with cognitive impairment according to MoCA compared to the subgroup without it: 0.73 ± 0.1 ng/ml versus 0.94 ± 0.2 ng/ml ($p=0.127$). The content of END-1 was statistically significantly higher in the subgroup of patients with cognitive impairment according to MoCA – 52.98 ± 1.2 pg/ml compared to the subgroup without it – 47.67 ± 1.5 pg/ml ($p=0.043$). When assessing the relationship between the levels of eNOS-3 and END-1 and the results of the EDVD test, it was found that in patients with a positive test in group 1, the level of eNOS-3 was statistically significantly higher compared to group 2 ($p=0.01$). An inverse relationship was observed for END-1; its level was lower in patients of group 1 compared to group 2 ($p<0.01$). **CONCLUSION.** Thus, the study revealed a high prevalence of endothelial dysfunction in patients with CKD stages 3A-5D. Progressive loss of renal function leads to dysregulation of the molecular mechanisms controlling vascular tone and the development of ED. eNOS-3 and END-1 have demonstrated high sensitivity for ED verification, and their detection improves the quality of the EDVD test. The development and progression of ED in patients with CKD is a multifactorial process that leads to hemodynamic disturbances in various organs and tissues, their damage and has a negative impact on the patient's quality of life, his cognitive status and life expectancy.

Keywords: endothelial dysfunction, chronic kidney disease, cognitive impairment, endothelial nitric oxide synthase 3, endothelin-1

For citation: Panchenko M.G., Gasanov M.Z., Batyushin M.M., Kazanskaya A.A., Appakov G.I. Clinical and pathogenetic features of the development of endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and its contribution to the development of cognitive impairments. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):43-54. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-43-54. EDN: THETJP

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой глобальную медико-социальную проблему. Несмотря на то, что качество и уровень выявляемости ХБП улучшаются, результаты популяционных исследований демонстрируют увеличение показателей распространённости и смертности [1, 2], а число недиагностированных

случаев остается высоким [3], что увеличивает глобальное бремя ХБП [4]. Известно, что на фоне прогрессирования почечной дисфункции развиваются нарушения существующих механизмов детоксикации и элиминации веществ, борьбы с оксидативным стрессом, метаболическим ацидозом, гиперкалиемией, анемией и осложнениями [5, 6]. Перечисленные факторы вызывают разви-

тие эндотелиальной дисфункции, что значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП, повышает вероятность развития тромботических осложнений [7, 8] и негативно влияет на продолжительность жизни больного [9].

Патогенетическая модель эндотелиальной дисфункции при ХБП зависит от многих факторов, ряд из которых являются эндотелий-зависимыми, а остальные не относятся к данной группе. В целом, процесс носит многофакторный характер. С одной стороны, метаболические изменения, возникающие на фоне нарушения функции почек, вызывают сбой механизмов, поддерживающих сосудистый тонус [10]. В частности, у пациентов с ХБП наблюдаются подавление образования синтазы оксида азота [11, 12] и повышение уровня эндотелина-1 [13, 14]. Разнонаправленность действия этих биомаркеров оказывает негативный эффект на сосудистое сопротивление и проявляется, преимущественно, вазоконстрикцией. С другой стороны – нарушения фосфорно-кальциевого и липидного обмена, сосудистая кальцификация усиливают расстройство адаптации и поддерживают патологически измененную функцию эндотелия.

Одним из ключевых сосудистых бассейнов, в которых происходят обсуждаемые нарушения, является головной мозг. В результате уремической интоксикации, низкоинтенсивного воспалительного процесса, оксидативного стресса и, как следствие, сосудистой кальцификации, наблюдаемых при почечной недостаточности, страдает церебральная гемодинамика, что клинически манифестирует нарушением когнитивного статуса [15]. Стоит отметить, что этот процесс наиболее выражен на поздних стадиях ХБП, особенно у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [16, 17].

Важно подчеркнуть, что в настоящее время до конца не установлено, являются ли когнитивные нарушения при ХБП специфичными или они представляют собой ранние проявления известных нейродегенеративных расстройств [18, 19].

Пациенты с ХБП подвержены значительно более высокому риску развития когнитивных нарушений по сравнению с общей популяцией, что усугубляется снижением скорости клубочковой фильтрации и потерей белка с мочой [20]. Вместе с тем, с учетом более высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП цереброваскулярные болезни, вероятно, являются преобладающими в структуре данной патологии. В то же время, свой вклад

в этот процесс вносят: уремия, депрессия, нарушения сна, анемия и полипрагмазия и др. [21]. В этой связи в основе лечения и профилактики развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и когнитивных нарушений лежит надлежащее ведение пациента с ХБП, особенно на поздних стадиях и получении заместительной почечной терапии врачебной бригадой для своевременной коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, контроля артериального давления, углеводного и липидного обмена, подбора лечебной физкультуры, проведения рациональной фармакотерапии и др. [22].

Оценка распространенности и тяжести когнитивных нарушений у пациентов с ХБП представляется важной клинической задачей, так как их своевременная коррекция окажет положительное влияние на комплаентность больных, их качество жизни и дальнейший прогноз [23]. Существуют различные инструменты, применяемые для этой цели, однако Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [24] и Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) наиболее часто используются в современных работах, посвященных этой теме [25].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении пациентов с ХБП, распространенность когнитивных нарушений остается высокой, а частота их оценки и коррекции недостаточными. В связи с чем уточнение молекулярных основ патогенеза эндотелиальной дисфункции и развития когнитивных нарушений у пациентов данной группы продолжает представлять исследовательский интерес.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с ХБП в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст $58,9 \pm 1,4$ года): 43 женщины (средний возраст $60,1 \pm 1,9$ года) и 37 мужчин (средний возраст $57,4 \pm 2,3$ года). Пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 40 пациентов с ХБП 3А–5 [12 мужчин (средний возраст $62,7 \pm 2,9$ года) лет и 28 женщин (средний возраст $58,7 \pm 2,7$ года)], во 2-ю группу – с ХБП 5Д [22 мужчины (средний возраст $54,6 \pm 3$ года) и 18 женщин (средний возраст $62,3 \pm 2,3$ года)].

При оценке анамнеза заболевания было установлено, что длительность ХБП составила в среднем $8,7 \pm 9,3$ года и варьировала в диапазоне от 1 года до 35 лет. В группе пациентов с ХБП 5Д средняя продолжительность применения гемодиализа составила $53,6 \pm 47,4$ мес. По этиологии,

которая привела к развитию ХБП, пациенты распределены следующим образом: гипертоническая нефропатия – 33,75 % (n=27), хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 30 % (n=24), хронический гломерулонефрит – 26,25 % (n=21), мочекаменная болезнь – 21,25 % (n=17), диабетическая нефропатия – 18,75 % (n=15), аутоиммунно-доминантная поликистозная болезнь почек – 10 % (n=8), ишемическая нефропатия 3,75 % (n=3), гиперурикемическая нефропатия 2,5 % (n=2) и др. В 10 случаях морфологический вариант хронического гломерулонефрита верифицирован не был, в 5 случаях он был представлен IgA-нефропатией, в 3 – мембрано-пролиферативным гломерулонефритом, в 2 – быстро прогрессирующим гломерулонефритом, в 1 – мембранозным гломерулонефритом.

Среди сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний, патогенетически связанных с основной патологией почек: артериальная гипертензия – 87,5 % (n=70), сахарный диабет – 23,75 % (n=19), ишемическая болезнь сердца – 38,75 % (n=31), ХСН – 48,75 % (n=39) и др. Из анамнеза было установлено, что у части пациентов имелись сердечно-сосудистые катастрофы: 10 % пациентов (n=8) ранее перенесли острый инфаркт миокарда, 1 пациент – тромбоэмболию легочной артерии (1,25 %).

Наличие и степень выраженности когнитивных нарушений (КН) определяли с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA).

Всем пациентам проводился общий осмотр, сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование. СКФ оценивали по формуле СКД-ЕРП (мл/мин/1,73 м²). Лабораторное обследование включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, липидограмму.

С использованием открытого иммуноферментного анализа (аппарат «Luminex MAGPIX», США)) всем пациентам в сыворотке крови определяли уровни эндотелина-1 и эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS-3) (лабораторный набор «ELISA Kit», США).

Всем пациентам была проведена проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) при помощи аппарата для УЗИ («Toshiba Aplio 300», Япония). Проба с ЭЗВД считалась положительной при изменении величины диаметра плечевой артерии в диастолу после компрессии менее 10 % от исходного уровня, что соответствовало наличию эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Статистическая обработка данных прово-

дилась с применением программ Microsoft и «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc.). С целью оценки характера распределения количественных показателей в группах нами использован анализ нормальности распределения Колмогорова – Смирнова, при значениях $p \geq 0,05$ распределение значений показателя считалось не отличающимся от нормального, при $p < 0,05$ – отличающимся от нормального. Корреляционный анализ осуществлялся с помощью коэффициента Спирмена. При нормальном распределении показателя в группе, а также при распределении, отличном от нормального, при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни (Вилкоксона), учитывая небольшие размеры групп сравнения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами была выявлена высокая распространенность ЭД в общей когорте пациентов: положительная проба при измерении диаметра плечевой артерии в систолу определялась в 48,8 % (n=39), в диастолу – в 55,0 % (n=44) случаев. В то же время, ЭД статистически значимо чаще определялась в группе пациентов, получающих лечение гемодиализом: частота положительной пробы при анализе диаметра плечевой артерии в систолу во 2-й группе была 70 % (n=28), в 1-й группе – 27,5 % (n=11), $p=0,001$; этот показатель в диастолу составил 70 (n=28) и 40 % (n=16) соответственно ($p=0,007$). При получении пациентом заместительной почечной терапии риск развития ЭД при анализе пробы с ЭЗВД плечевой артерий (в систолу) увеличивался в 6,13 раза (95 % ДИ: 2,34–16,13), а в диастолу – в 3,5 раза (95 % ДИ: 1,39–8,85). Результаты пробы с ЭЗВД плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии представлены в таблице 1.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что среди пациентов, получающих гемодиализ, нарушения регуляции сосудистого тонуса встречаются статистически значимо чаще, что свидетельствует о более высокой распространенности ЭД в этой группе больных.

Мы провели оценку встречаемости ЭД в обсуждаемой группе пациентов с ранжированием их на подгруппы в зависимости от стадии ХБП (табл. 2). Нами установлена статистически значимая связь результатов пробы с ЭЗВД плечевой артерии (в систолу) и стадий ХБП. Так, положительная проба с ЭЗВД встречалась у больных при 3А стадии в 36,4 % случаев (n=4), при 3Б стадии – в 25 % (n=4), 4 стадии – в 20 % (n=2), 5 ста-

Таблица 1 / Table 1

Результаты пробы с ЭЗВД плечевой артерии в группах наблюдения
Results of the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in the observation groups

Показатель		Вся когорта n=80	1-я группа n=40	2-я группа n=40	ОШ, 95%ДИ	p*
Диаметр плечевой артерии в систолу	Положительная проба, %/абс	48,8/39	27,5/11	70/28	6,13 (2,34–16,13)	0,001**
	Отрицательная проба, %/абс	51,2/41	72,5/29	30/12		
Диаметр плечевой артерии в диастолу	Положительная проба, %/абс	55,0/44	40/16	70/28	3,5 (1,39–8,85)	0,007**
	Отрицательная проба, %/абс	45/36	60/24	30/12		

Примечания. * Статистическая значимость различий показателя между 1-й и 2-й группами определена по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса при ожидаемом явлении > 5 и по критерию точного теста Фишера при ожидаемом явлении < 5. ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note: * the statistical significance of the differences in the indicator between the first and second groups was determined by Pearson's χ^2 test with Yates' correction for the expected phenomenon > 5 and by the criterion of Fisher's exact test for the expected phenomenon < 5, ** statistical significance at $p < 0.05$.

Таблица 2 / Table 2

Результаты пробы с ЭЗВД плечевой артерии в зависимости от стадии ХБП
Results of the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery depending on the stage of CKD

Показатель		3А n=11	3Б n=16	4 n=10	5 n=3	5Д n=40	P*
Диаметр плечевой артерии в систолу	Положительная проба, %/абс	36,4/4	25/4	20/2	33,3/1	70/28	0,004** $p_{3A-5}=0,85$
	Отрицательная проба, %/абс	63,6/7	75/12	80,1/8	66,7/2	30/12	
Диаметр плечевой артерии в диастолу	Положительная проба, %/абс	45,5/5	37,5/6	30/3	66,7/2	70/28	0,069**
	Отрицательная проба, %/абс	54,5/6	62,5/10	70/7	33,3/1	30/12	

Примечания. * Статистическая значимость различий показателя между группами определялась с помощью критерия Краскела–Уоллеса, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Kruskal-Wallace test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

дии – в 33,3 % (n=1), 5Д стадии – в 70 % (n=28) соответственно ($p=0,004$).

Подобная картина наблюдалась в подгруппе пациентов, которым была выполнена проба в диастолу: прирост встречаемости ЭД был сопряжен с прогрессированием почечной дисфункции. Однако достоверность различий между стадиями ХБП была ниже.

При дальнейшем изучении вклада факторов, потенциально оказывающих влияние на развитие ЭД у пациентов с ХБП и, в то же время, являющихся маркерами основного патологического процесса, нами были выявлены достоверные различия в отношении некоторых показателей крови (табл. 3, 4).

Наибольшее влияние на результаты пробы с ЭЗВД плечевой артерии в систолу оказывали клинические показатели в общей когорте, а не в отдельности по группам. В связи с чем мы определили вероятность риска развития ЭД в зависимости от уровня СКФ, общего белка и креатинина. Наибольшую статистическую и клиническую значимость показала модель прогноза ЭД от уровня СКФ.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ЭД и СКФ, составила $0,681 \pm 0,062$ с 95 % ДИ: 0,56–0,802 (рисунок 1).

Полученная модель была статистически значимой ($p=0,005$). Пороговое значение СКФ в точке cut-off составило 28,5 мл/мин/1,73 м². При СКФ, равном или ниже данного значения прогнози-

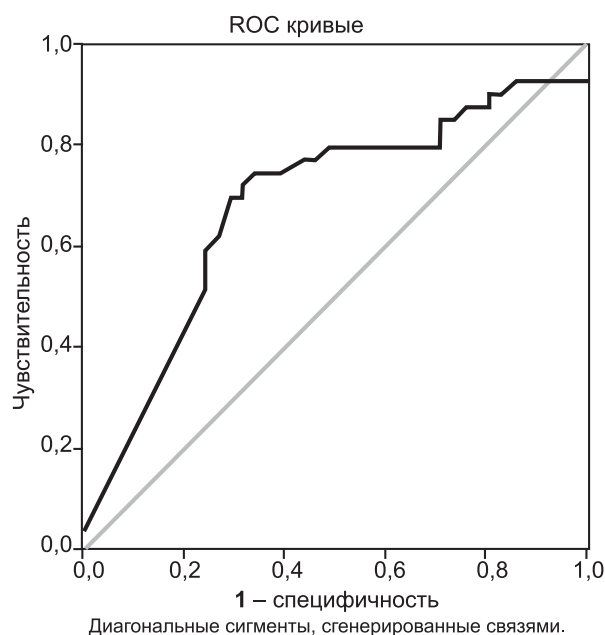


Рисунок 1. ROC-кривая риска развития ЭД в зависимости от уровня СКФ

Figure 1. ROC curve of the risk of developing endothelial dysfunction depending on the level of GFR

Таблица 3 / Table 3

Особенности результатов пробы с ЭЗВД плечевой артерии в систолу в зависимости от некоторых лабораторных показателей

Features of the results endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in systole depending on some laboratory parameters

Показатель		Вся когорта, n=80		p
		Положительная проба	Отрицательная проба	
Эритроциты, $\times 10^{12}$	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	3,6 $\pm$ 0,47 3,41–3,78	3,90 $\pm$ 0,54 3,56–4,24	0,001
Нб, г/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	105,96 $\pm$ 15,37 100,01–111,92	112,58 $\pm$ 15,45 102,78–122,39	0,008
Железо, мкмоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	8,04 [7,28–11,55] 8,33–11,32	9,87 $\pm$ 3,42 7,70–12,05	0,011
Креатинин, мкмоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	819,04 $\pm$ 196,85 693,97–944,11	815,48 $\pm$ 185,01 743,74–887,22	0,003
Общий белок, г/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	64,18 $\pm$ 7,87 61,13–67,23	69,86 $\pm$ 5,66 66,27–73,46	0,011
ЛПНП, ммоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	3,25 $\pm$ 1,2 2,79–3,72	2,63 $\pm$ 1,05 1,97–3,30	0,035
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	5,00 [4,00–5,00] 4,30–5,87	5,00 [4,00–6,00] 4,70–6,02	0,005

Примечание. * Статистическая значимость различий показателя между группами определена по критерию Манна–Уитни, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Mann-Whitney test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

валась ЭД. Чувствительность и специфичность метода были 79,5 и 51,2% соответственно.

С целью комплексной оценки вклада эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа (eNOS-3) и эндотелина-1 (END-1) в развитие ЭД у пациентов с ХБП, мы определили их уровни в сыворотке крови в исследуемых группах (табл. 5). Так, медиана концентрации eNOS-3 в общей когорте составила 0,75 $\pm$ 0,04 нг/мл, эндотелина-1 – 52,3 $\pm$ 0,9 пг/мл. Уровни eNOS3 и END-1 статистически значимо различались в группах наблюдения. У пациентов 1-й группы медиана eNOS-3 была 1,01 $\pm$ 0,5 нг/мл, тогда как в 2-й группе – 0,76 $\pm$ 0,3 нг/мл ($p=0,008$). С другой стороны – уровень END-1 был статистически значимо выше у пациентов, получающих ГД. Так, его медиана у больных с ХБП 5Д составила 54,9 $\pm$ 4,7 пг/мл, в то время как в группе ХБП 3А–5 – 45,4 $\pm$ 9,1 пг/мл ($p<0,001$).

Таким образом, повышение уровня END-1 у пациентов 2-й группы косвенно свидетельствует о преобладании процессов вазоконстрикции и повышенном сосудистом тонусе, сосудистой жесткости, сосудистом сопротивлении и более высокой вероятности

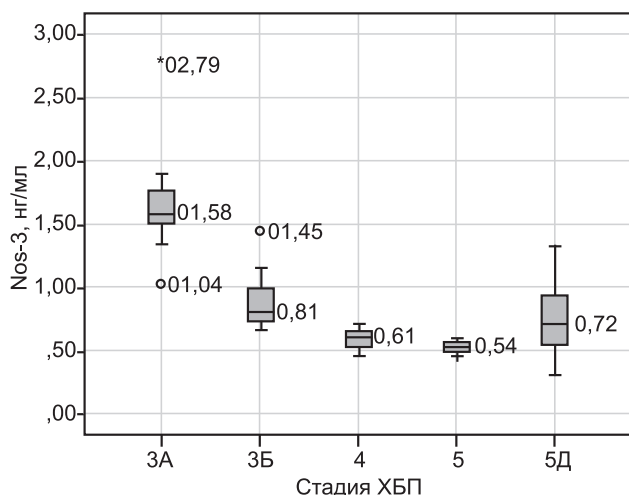


Рисунок 2. Концентрация eNOS-3 у пациентов общей когорты в зависимости от стадии ХБП

Примечание. Статистическая значимость различий показателя между группами определялась с помощью критерия Краскела–Уоллеса, $p<0,001$

Figure 2. eNOS-3 concentration in patients of the general cohort depending on the stage of CKD

Note. The statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Kruskal-Wallis test, $p<0.001$

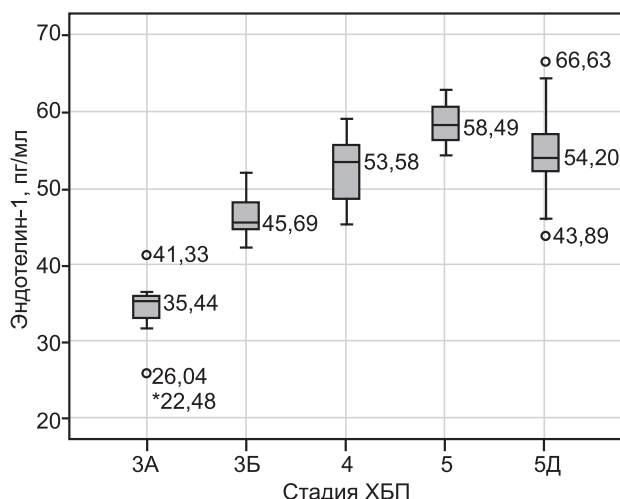


Рисунок 3. Концентрации END-1 у пациентов общей когорты в зависимости от стадии ХБП

Примечание. Статистическая значимость различий показателя между группами определялась с помощью критерия Краскела–Уоллеса, $p<0,001$

Figure 3. END-1 concentrations in patients of the general cohort depending on the stage of CKD

Note. The statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Kruskal-Wallis test, $p<0.001$

Таблица 4 / Table 4

Особенности результатов пробы с ЭЗВД плечевой артерии в диастолу в зависимости от некоторых лабораторных показателей

Features of the results endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in diastole depending on some laboratory parameters

Показатель		Вся когорта, n=80		p
		Положительная проба	Отрицательная проба	
Эритроциты, $\times 10^{12}$	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	3,61 $\pm$ 0,47 3,42–3,79	3,87 $\pm$ 0,56 3,52–4,23	0,003
Hb, г/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	106,07 $\pm$ 15,36 100,11–112,03	112,33 $\pm$ 15,56 102,45–122,22	0,035
Ht, %	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	33,86 $\pm$ 4,19 32,24–35,49	32,4 $\pm$ 4,39 32,40–37,98	0,022
Креатинин, мкмоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	835,08 $\pm$ 198,38 709,03–961,12	808,61 $\pm$ 183,77 737,35–879,87	0,036
Общий белок, г/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	64,34 $\pm$ 7,72 61,35–67,34	69,48 $\pm$ 6,51 65,34–73,62	0,048
ЛПНП, ммоль/л	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	3,29 $\pm$ 1,2 2,82–3,75	2,55 $\pm$ 0,99 1,92–3,18	0,008
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	M $\pm$ SD, Me[Q1;Q3] 95% ДИ	5,00 [4,00–6,00] 4,75–6,04	5,0 [4,0–5,0] 4,14–5,86	0,048

Примечание. * Статистическая значимость различий показателя между группами определена по критерию Манна–Уитни, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Mann–Whitney test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

Таблица 5 / Table 5

Уровни eNOS-3 и END-1 у пациентов 1-й и 2-й группы наблюдения

Levels of eNOS-3 and END-1 in patients of observation groups 1 and 2

Показатель	Вся когорта, n=80	1-я группа ХБП 3А–5, n=40	2-я группа ХБП 5Д, n=40	p*
	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	
eNOS-3, нг/мл	0,75 [0,60–1,04] 0,78–0,97	1,01 [0,64–1,4] 0,84–1,16	0,76 [0,55–0,94] 0,67–0,84	0,008**
END-1, пг/мл	52,3 [45,41–55,90] 48,54–52,07	45,4 [38,97–51,48] 42,52–48,31	54,9 [52,45–57,38] 53,41–56,39	<0,001**

Примечание. * Статистическая значимость различий показателя между группами определена по критерию Манна–Уитни, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Mann–Whitney test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

наличия ЭД, что также подтверждается снижением концентрации eNOS-3, регулирующей ресинтез NO.

Также нами была обнаружена статистически значимая связь между уровнями обсуждаемых биомаркеров ЭД и стадиями ХБП, что позволило сделать предположение о потенцировании повреждения эндотелия при прогрессировании почечной дисфункции. Наибольшие уровни eNOS-3 были зафиксированы у пациентов с ХБП 3А (Me=1,58 нг/мл [Q1–Q3: 1,51–1,77], 95 % ДИ: 1,38–1,97) и ХБП 3Б (Me=0,81 нг/мл [Q1–Q3: 0,73–1,00], 95 % ДИ: 0,77–0,99), при этом наименьшие – при 4-й (Me=0,61 нг/мл [Q1–Q3: 0,53–0,65], 95 % ДИ: 0,54–0,65), 5-й (Me=0,54 нг/мл [Q1–Q3: 0,50–0,57], 95 % ДИ: 0,36–0,71) и 5Д стадиях патологического процесса (Me=0,72 нг/мл [Q1–Q3: 0,55–0,94], 95 % ДИ: 0,67–0,84), $p < 0,001$ (рисунок 2).

Анализ уровня END-1 при ранжировании общей когорты пациентов по стадиям ХБП позволил получить следующие результаты: при ХБП 3А медиана его уровня составила 35,44 пг/мл, ХБП 3Б – 45,69 пг/мл [Q1–Q3: 44,76–48,29], 95 % ДИ: 45,08–47,81, ХБП 4 – 53,56 пг/мл [Q1–Q3: 48,82–55,87], 95 % ДИ: 49,29–56,06, ХБП 5 – Me=58,49 пг/мл [Q1–Q3: 56,46–60,82], 95 % ДИ: 47,90–69,50, ХБП 5Д – Me=54,2 пг/мл [Q1–Q3: 52,45–57,38], 95 % ДИ: 53,41–56,39 пг/мл соответственно, $p < 0,001$. Таким образом, с прогрессирующей потерей фильтрационной способности почек отмечался прирост уровня END-1 (рисунок 3).

Нами был проведен корреляционный анализ Спирмена с целью оценки взаимосвязей eNOS-3, END-1 и некоторых клинических показателей. В результате анализа была установлена обратная статистически значимая связь средней силы между уровнями eNOS3 и END-1 ($\rho = -0,52$, $p < 0,001$), а также другими параметрами (табл. 6).

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена оценка психического и когнитивного статусов по шкалам MMSE и MoCA соответственно.

Таблица 6 / Table 6

**Корреляционные связи (Спирмена)
между eNOS-3, END-1 и некоторыми
лабораторными показателями**
**Correlations (Spearman) between eNOS-3, END-1
and some laboratory parameters**

Показатель	eNOS-3, r/p	END-1, r/p
Na, ммоль/л	0,13	-0,31/0,006*
K, ммоль/л	-0,24/0,03*	0,26/0,02*
Ca, ммоль/л	-0,30/0,007*	0,33/0,003*
Фосфор, ммоль/л	-0,34/0,002*	0,49/<0,001*
Эритроциты, $\times 10^9$ /л	0,18	-0,28/0,011*
Гемоглобин, г/л	0,21	-0,32/0,004*
Железо крови, мкмоль/л	0,042	-0,30/0,006*
ОЖСС	0,21	-0,44/<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	-0,366/0,001*	0,67/<0,001*
Мочевина, ммоль/л	-0,52/<0,001*	0,61/<0,001*
Альбумин, г/л	-0,001	-0,22/0,047*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,39/<0,001*	-0,69/<0,001*

Примечание. * Корреляционная связь между показателями определялась с помощью коэффициента корреляции Спирмена, статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Correlation between indicators was determined using the Spearman correlation coefficient, statistical significance at $p < 0.05$.

По данным MMSE, когнитивные нарушения были обнаружены в 67,5 % случаев в общей когорте, при этом и в 1-й, и во 2-й группах этот показатель составил также 67,5 %.

При анализе полученных данных по шкале MoCA распространенность когнитивных нарушений в общей когорте составила 71,3 %, в 1-й группе – 60 %, во 2-й – 82,5 % ($p=0,026$). Получение пациентом заместительной почечной терапии повышало риск когнитивных нарушений в 3,14 раза (ОШ=3,14, 95 % ДИ: 1,12–8,82).

Медиана общего количества баллов, полученных пациентами по шкале MMSE в общей когорте, составила 26,0 баллов, что соответствует наличию умеренных когнитивных нарушений. При этом сумма баллов у пациентов 1-й группы была статистически значимо выше по сравнению со 2-й группой: медиана составила – 27,0 и 25,0 баллов соответственно ($p=0,036$).

Медиана количества баллов по MoCA в общей когорте была 22,0 балла. Вместе с тем, выраженность когнитивной дисфункции в 1-й группе была статистически значимо ниже, чем во 2-й группе – 24,5 против 20,5 балла соответственно ($p=0,033$) (табл. 7).

В то же время, по мере прогрессирования ХБП и уменьшения СКФ наблюдалось усугу-

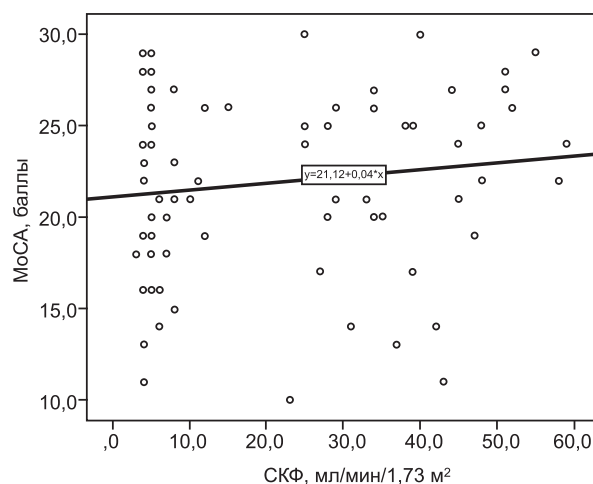


Рисунок 4. Зависимость уровня СКФ и количества баллов в общей когорте, набранных пациентами по шкале MoCA
Figure 4. Relationship between the level of GFR and the number of points in the overall cohort scored by patients on the MoCA scale

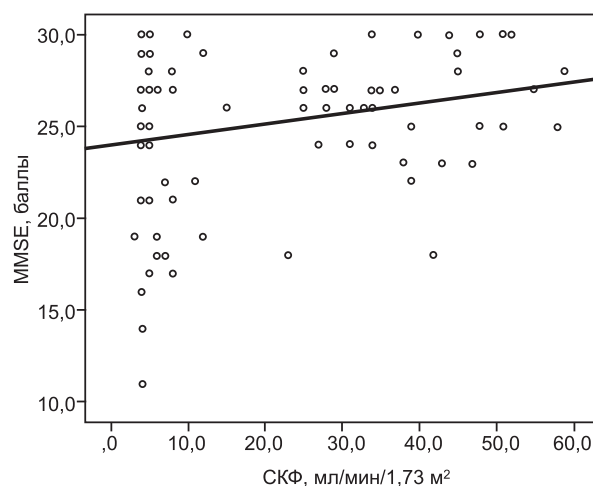


Рисунок 5. Зависимость уровня СКФ и количества баллов в общей когорте, набранных пациентами по шкале MMSE
Figure 5. Relationship between the level of GFR and the number of points in the overall cohort scored by patients on the MMSE scale

вление когнитивных функций у пациентов обеих групп при использовании 2 шкал (рисунок 4, 5).

Вместе с тем, при оценке взаимосвязи результатов пробы с ЭЗВД (в систолу и диастолу) у пациентов с когнитивными нарушениями и без таковых, согласно опроснику MoCA, статистически значимой связи как в общей когорте, так и изолированно в группах между этими параметрами обнаружено не было.

При наличии когнитивных нарушений положительная проба с ЭЗВД в систолу была выявлена в 53,6 % случаев ($n=30$), при отсутствии когнитивных нарушений – в 37,5 % ($n=9$) соответственно ($p=0,19$). В то же время, положительная проба с ЭЗВД в диастолу встречалась чаще и определялась у 57,1 % ($n=32$) пациентов с ког-

Таблица 7 / Table 7

Наличие и выраженность когнитивных нарушений у пациентов в группах исследования по данным MoCa и MMSE

Presence and severity of cognitive impairment in patients in the study groups according to MoCa and MMSE data

Показатель		Вся когорта, n=80	1-я группа, n=40	2-я группа, n=40	p
MMSE, баллы	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	26,0 [23,0–28,0] 24,15–26,02	27,0 [25,0–28,5] 25,35–27,25	25,0 [21,0–27,5] 22,31–25,43	0,036
MoCA, баллы	Me[Q1;Q3] 95% ДИ	22,0 [19,0–26,0] 20,86–23,03	24,5 [20,5–26,0] 21,66–24,54	20,5 [17,0–24,5] 19,21–22,39	0,033

Примечание. * Статистическая значимость различий показателя между группами определена по критерию Манна–Уитни, ** статистическая значимость при $p < 0,05$.

Note. * Statistical significance of differences in the indicator between groups was determined using the Mann-Whitney test, ** statistical significance at $p < 0.05$.

нитивными нарушениями и в 50 % ($n=12$) – без таковых ($p=0,56$).

Подобные результаты были получены при оценке взаимосвязи результатов пробы с ЭЗВД плечевой артерии в систолу и диастолу и баллов, полученных пациентами по шкале MMSE как в общей когорте, так и изолированно в группах. Показатель частоты положительной пробы с ЭЗВД в систолу у пациентов при наличии когнитивных нарушений составил 50 %, при их отсутствии – 46,2 %. В то же время, положительный результат пробы с ЭЗВД в диастолу наблюдался у 55,6 % пациентов с когнитивными нарушениями и у 53,8 % пациентов без таковых ($p=0,55$).

Результаты пробы с ЭЗВД в диастолу у пациентов в зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений, согласно опроснику MMSE, практически не отличались ($p=0,84$). Положительная проба при количестве баллов 29–30 определялась в 47,4 % случаев (9 человек), при 28 баллах – в 71,4 % (5 человек), при 25–27 баллах – в 53,1 % (17 человек), при 20–24 – в 60,0 %

(6 человек) и при 10–19 баллах – в 58,3 % (7 человек) соответственно.

Нами была проведен поиск взаимосвязи уровней молекулярных маркеров eNOS-3 и END-1 с полученными данными по шкалам MoCA и MMSE. Обнаружено, что уровень eNOS-3 был ниже в подгруппе пациентов с MoCA < 26 по сравнению с подгруппой, в которой число баллов по MoCA было равно или более 26 и составил 0,73 нг/мл ([Q1–Q3: 0,59–0,94], 95 % ДИ: 0,73–0,91) против 0,94 нг/мл ([Q1–Q3: 0,62–1,31], 95 % ДИ: 0,79–1,27). Однако полученные данные статистически значимо не отличались ($p=0,127$). В то же время, содержание END-1 было статистически значимо выше ($p=0,043$) в подгруппе пациентов с когнитивными нарушениями по дан-

ным MoCA – 52,98 пг/мл ([Q1–Q3: 46,19–56,97], 95 % ДИ: 49,01–53,59) по сравнению с подгруппой, в которой количество баллов было ≥ 26 – 47,67 пг/мл ([Q1–Q3: 44,45–53,66], 95 % ДИ: 43,85–50,80).

При оценке взаимосвязи уровней eNOS-3 и END-1 с результатами пробы с ЭЗВД (как в систолу, так и в диастолу) нами было установлено, что у пациентов с положительной пробой в 1-й группе уровень eNOS-3 был статистически достоверно выше по сравнению со 2-й группой. В отношении END-1 наблюдалась обратная ситуация, его уровень был ниже у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была выявлена высокая распространенность эндотелиальной дисфункции. Несмотря на то, что метод основан на изучении ответа сосудистой стенки после пробы в диастолу, в ряде случаев в систолу были получены результаты, имевшие ложноотрицательные значения при оценке про-

Таблица 8 / Table 8

Распределение и взаимосвязь уровней eNOS-3 и END-1 между группами исследования в зависимости от результатов пробы с ЭЗВД

Distribution and correlation of eNOS-3 and END-1 levels between study groups depending on the results of the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery

Показатель	Положительная проба				Отрицательная проба			
	1-я группа		2-я группа		1-я группа		2-я группа	
	Систола	Диастола	Систола	Диастола	Систола	Диастола	Систола	Диастола
eNOS-3, нг/мл	1,07**	1,05*	0,76**	0,76*	0,97^	0,97^^	0,74^	0,75^^
END-1, пг/мл	44,8**	45,3*	55**	55*	45,7^	45,5^^	54,8^	54,6^^

eNOS: * $p=0,01$; ** $p=0,02$; ^ $p=0,16$; ^^ $p=0,2$

END-1: * $p=0,00002$; ** $p=0,00001$; ^ $p=0,005$; ^^ $p=0,003$

бы в диастолу. В целом, полученные данные свидетельствуют об увеличении встречаемости ЭД по мере прогрессирования почечной дисфункции. Частота нарушений функции эндотелия заметно увеличивается при СКФ менее 28,5 мл/мин/1,73 м².

По результатам корреляционного анализа было обнаружено, что уровни eNOS-3 и END-1 демонстрировали разнонаправленный рост в исследуемых группах по мере снижения СКФ: уменьшение и повышение соответственно. Вместе с тем, при оценке этих показателей в подгруппе пациентов с положительной пробой с ЭЗВД были получены результаты с еще большей статистической значимостью. Поэтому, несмотря на то, что проба с ЭЗВД обладает недостаточной чувствительностью, в комбинации с определением таких биомаркеров ЭД, как eNOS-3 и END-1, информативность этого метода значительно возрастает.

При помощи опросников MoCA и MMSE нами была верифицирована высокая распространенность когнитивных нарушений среди пациентов с ХБП, в частности, по MoCA – в 71,3 % случаев, по MMSE – в 67,5 % случаев. При этом распространенность когнитивной дисфункции увеличивалась с увеличением стадии ХБП. Важно подчеркнуть, что в нашем исследовании MoCA оказался более чувствительным, в частности, в отношении встречаемости обсуждаемого показателя в группах. Однако при оценке взаимосвязи данных опросников с пробой с ЭЗВД статистически значимых результатов получено не было. В то же время, проанализировав результаты, полученные по MoCA и MMSE и сравнив их с уровнями изучаемых биомаркеров ЭД eNOS-3 и END-1, нами были получены значимые результаты: при наличии когнитивных нарушений уровень eNOS-3 был ниже, а END-1 выше, в то время как при их отсутствии наблюдалась обратная картина. Эти данные можно учитывать при прогнозировании риска развития когнитивных нарушений у пациента с ХБП еще на доклинической стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогрессирующая потеря функции почек приводит к дисрегуляции молекулярных механизмов контроля сосудистого тонуса и развитию ЭД. В качестве потенциальных биомаркеров, которые являются активно изучаемыми предикторами этого патологического процесса, могут выступать eNOS-3 и END-1. Нами наблюдается одновременное снижение уровня eNOS-3 и повышение его потенциального антагониста END-1 у пациентов с увеличением стадии ХБП. Необходимо отметить, что эти измене-

ния начинают появляться уже на ранних стадиях ХБП, что следует учитывать в оценке стратегии ведения пациента, а в перспективе в качестве одного из параметров оценки эффективности лечения.

Развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП – многофакторный процесс, который, в конечном итоге, влияет на сердечную, церебральную и периферическую гемодинамику. Как следствие, это приводит к нарушению кровоснабжения различных органов и тканей, их повреждению и оказывает свое негативное влияние на качество жизни пациента, его когнитивный статус и продолжительность жизни.

В связи с тем, что ЭД развивается намного раньше ее клинической манифестации повреждения почек и развития ХБП, проблема ранней диагностики ЭД и своевременная коррекция наиболее значимых факторов риска ее развития становятся важными клиническими задачами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr;12(1):7–11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
2. Borg R, Carlson N, Søndergaard J, Persson F. The Growing Challenge of Chronic Kidney Disease: An Overview of Current Knowledge. *Int J Nephrol* 2023 Mar 1;2023:9609266. doi: 10.1155/2023/9609266
3. Tangri N, Peach EJ, Franzén S, Barone S, Kushner PR. Patient Management and Clinical Outcomes Associated with a Recorded Diagnosis of Stage 3 Chronic Kidney Disease: The REVEAL-CKD Study. *Adv Ther* 2023 Jun;40(6):2869–2885. doi: 10.1007/s12325-023-02482-5
4. Xie D, Ma T, Cui H, Li J, Zhang A, Sheng Z, Xie Y. Global burden and influencing factors of chronic kidney disease due to type 2 diabetes in adults aged 20–59 years, 1990–2019. *Sci Rep* 2023 Nov 19;13(1):20234. doi: 10.1038/s41598-023-47091-y
5. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10–82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
6. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):10–82. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82
7. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Васина ЛВ, Васина ЕЮ, Зубина ИМ. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и маркеры оксидативного стресса при хронической болезни почек I стадии. *Региональное кровообращение и микроциркуляция* 2020;73(1):29–34. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34
8. Panina IYu, Rummyantsev ASh, Vasina LV, Vasina EYu, Zubina IM. Disorders of endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress markers in chronic kidney disease of the stage I. *Regional blood circulation and microcirculation* 2020;19(1):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34>
9. Ржевская ОН, Моисеева АЮ, Эсауленко АН, Пинчук АВ, Алиджанова ХГ. Хроническая болезнь почек и инфаркт миокарда. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь* 2022;11(1):104–118. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-1-104-118>

Rzhevskaya ON, Moiseyeva AY, Esaulenko AN, Pinchuk AV, Alidzhanova KhG. Chronic Kidney Disease and Myocardial Infarction. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022;11(1):104–118. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-1-104-118> (in Russ.)

8. Ржевская ОН, Моисеева АЮ, Эсауленко АН, Пинчук АВ, Алиджанова ХГ. Хроническая болезнь почек как фактор риска острого инсульта. *Трансплантология* 2021;13(4):382–397. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397

Rzhevskaya ON, Moiseeva AY, Esaulenko AN, Pinchuk AV, Alidzhanova KhG. Chronic kidney disease as a risk factor for acute stroke. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(4):382–397. (In Russ.) doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397

9. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(8):2359. doi:10.3390/jcm9082359

10. Kopel T, Kaufman JS, Hamburg N, Sampalis JS, Vita JA, Dember LM. Endothelium-Dependent and -Independent Vascular Function in Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Oct 6;12(10):1588–1594. doi: 10.2215/CJN.12811216

11. Hellgren MI, Jansson PA, Alayar H, Lindblad U, Daka B. Circulating endothelin-1 levels are positively associated with chronic kidney disease in women but not in men: a longitudinal study in the Vara-Skövde cohort. *BMC Nephrol* 2021 Oct 2;22(1):327. doi: 10.1186/s12882-021-02525-5

12. De Miguel C, Speed JS, Kasztan M et al. Endothelin-1 and the kidney: new perspectives and recent findings. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(1):35–41. doi: 10.1097/MNH.000000000000185

13. Medina AM, Zubero EE, Jiménez MAA, Barragan SAA, García CAL, Ramos JJG, Gutierrez JFS, Castillo ZG. NOS3 Polymorphisms and Chronic Kidney Disease. *J Bras Nefrol* 2018 Jul-Sep;40(3):273–277. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-3824

14. Куркин ДВ, Абросимова ЕЕ, Бакулин ДА, Ковалев НС, Дубровина МА, Борисов АВ, Стрыгин АВ, Морковин ЕИ, Тюренков ИН. Модуляция активности различных синтаз оксида азота в качестве подхода к терапии эндотелиальной дисфункции. *Фармация и фармакология* 2022;10(2):130–153. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153

Kurkin DV, Abrosimova EE, Bakulin DA, Kovalev NS, Dubrovina MA, Borisov AV, Strygin AV, Morkovin EI, Tyurenkov IN. Activity modulation of various nitric oxide syntases as an approach to endothelial dysfunction therapy. *Pharmacy & Pharmacology* 2022;10(2): 130–153. (In Russ.) doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153

15. Муркамилов ИТ, Сабиров ИС, Муркамилова ЖА, Фомин ВВ, Сабирова АИ, Кудайбергенова ИО, Юсупов ФА, Маанаев ТИ. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у больных хронической болезнью почек и наличием почечной недостаточности. *Клиническая нефрология* 2022;3:39–51. doi: 10.18565/nephrology.2022.3.39-51

Murkamilov IT, Sabirov IS, Murkamilova ZhA, Fomin VV, Sabirova AI, Kudaybergenova IO, Yusupov FA, Maanaev TI. The prevalence of risk factors for cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease and renal failure. *Clinical Nephrology* 2022;3:39–51. (In Russ.) doi: 10.18565/nephrology.2022.3.39-51

16. Shijo John Joseph, Samrat Singh Bhandari, Sanjiba Dutta. Cognitive Impairment and its Correlates in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Haemodialysis. *J Evol Med Dent Sci* 2019;8(36):2818–2822. doi: 10.14260/jemds/2019/611

17. Никитина АА, Хрулев АЕ, Кузнецов АН. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021;17(1):136–142

Nikitina AA, Khrulev A.E, Kuznetsov AN. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis period. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021;17(1):136–142. (In Russ.)

18. Levassort H, Boucquemont J, de Pinho NA, Lambert O, Helmer C, Metzger M, Teillet L, Frimat L, Combe C, Fouque D, Laville M, Jacquelinet C, Liabeuf S, Stengel B, Massy ZA, Pépin M. CKD-REIN Study Collaborators. A New Approach for Cognitive Impairment Pattern in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant* 2023 Nov 9:gfd244. doi: 10.1093/ndt/gfd244

19. Tanaka S, Okusa MD. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney Int* 2020 Mar;97(3):466–476. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.032

20. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, Capasso G. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2020 Aug;16(8):452–469. doi: 10.1038/s41581-020-0266-9

21. David A Drew, Daniel E Weiner, Mark J Sarnak. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2019 Dec;74(6):782–790. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.017

22. Ulf G. Bronas, Houry Puzantian, and Mary Hannan. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Biomed Res Int* 2017;2017:2726369. doi: 10.1155/2017/2726369

23. Смакотина СА, Боханов ЮА, Фомина НВ. Показатели нейродинамики и внимания у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Влияние процедуры гемодиализа. *Нефрология* 2020;24(4):67–72. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72

Smakotina SA, Bohanov YuA, Fomina NV. Indicators of neurodynamics and attention in patients with the end stage kidney disease. Influence of hemodialysis procedures. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(4):67–72. (In Russ.) doi:10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72

24. Amatneeks TM, Hamdan AC. Montreal Cognitive Assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol* 2019 Jan-Mar;41(1):112–123. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0086

25. Aggarwal HK, Jain D, Bhavikatti A. Cognitive Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020 Jul-Aug;31(4):796–804. doi: 10.4103/1319-2442.292313

Сведения об авторах:

Панченко Манэ Гарниковна

344019, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-я Линия, д. 6. Поликлиническое отделение ФГБУЗ Ростовской клинической больницы «ЮОМЦ ФМБА», врач-эндокринолог. E-mail: manepanchenko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9273-8066

Доц. Гасанов Митхат Зульфугарович, канд. мед. наук

173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41. Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, кафедра внутренних болезней, заместитель директора Института медицинского образования, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук

344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, E-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-452

Студент Казанская Аделя Александровна

173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-

Петербургская, д. 41. Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, кафедра внутренних болезней, E-mail: adel.kazanskaya@inbox.ru. ORCID: 0009-0000-0800-9606

Студент Аппаков Герман Игоревич
173003, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41. Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, кафедра внутренних болезней, e-mail: german.appakov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-6029

About the authors:

Mane G. Panchenko MD

344019 Rostov-on-Don, 1st Line str., 6, Rostov Clinical Hospital "SRMC FMBA", outpatient department, endocrinologist. E-mail: mane.panchenko@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9273-8066

Associate Professor Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD
173003, Veliky Novgorod, Bolshaya St. Petersburg str., 41, Yaroslav the Wise Novgorod State University, Department of Internal Medicine, Deputy Director of the Institute of Medical Education, E-mail: mitkhat@mail.ru . ORCID: 0000-0001-5856-04

Prof. Mikhail M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan Lane, 29, Rostov State

Medical University, Department of Internal Diseases No. 2, E-mail: batjushin-m@rambler.ru . ORCID: 0000-0002-2733-4524

Student Adel A. Kazanskaya
173003, Veliky Novgorod, Bolshaya St. Petersburg str., 41, Yaroslav the Wise Novgorod State University, Department of Internal Medicine, E-mail: adel.kazanskaya@inbox.ru. ORCID: 0009-0000-0800-9606

Student German I. Appakov
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevan Lane, 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Diseases No. 2, E-mail: german.appakov@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-6029

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 no conflicts of interest.**

Статья поступила в редакцию 12.02.2024;
одобрена после рецензирования 01.05.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 12.02.2024;
approved after reviewing 01.05.2024;
accepted for publication 27.05.2024

© Г.Г. Алламова, О.Д. Дыгун, А.В. Карунная, А.М. Есаян, Б.Г. Лукичев, А.Р. Волкова, Е.С. Краснова, А.А. Майер, 2024
УДК616.61-036.12-008.64-03 : 612.433.441

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-55-62

EDN: PFMVZX

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ СИНДРОМА ЭУТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*Гулбахар Гурбанбаевна Алламова¹, Ольга Дмитриевна Дыгун²,
Анна Викторовна Карунная³, Ашот Мовсесович Есаян⁴, Борис Георгиевич Лукичев⁵,
Анна Ральфовна Волкова⁶✉, Екатерина Сергеевна Краснова⁷,
Артур Алексеевич Майер⁸*

^{1,2,6,7,8} Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

^{3,5,6} кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

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

¹ gulbahara1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6965-684X>

² dod.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8991-0323>

³ karunnaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>

⁴ essaian.ashot@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7202-3151>

⁵ borislukichev@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4768-3780>

⁶ volkovaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>

⁷ katya_krasnova98@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4979-8281>

⁸ artuormayer_int@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8011-678X>

РЕФЕРАТ

Число пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тПН) растет с каждым годом. В связи высокой коморбидностью таких пациентов особое значение приобретает поиск факторов, которые влияют на течение заболевания и исход. Показания к исследованию функционального состояния щитовидной железы, а также рекомендации по лечению тиреоидной дисфункции у больных с тПН не разработаны. **ЦЕЛЬ** данной работы – изучить показатели тиреоидного статуса и выявить клинически значимые варианты синдрома эутиреоидной патологии у пациентов с тПН на программном гемодиализе (ПГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 123 больных с тПН на ПГД, у которых . проведено одномоментное поперечное исследование по изучению показателей функционального состояния щитовидной железы. Всем больным определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4), индекс коморбидности, который рассчитывали по шкале Charlson, показатель дозы диализа (Kt/V), коэффициент снижения мочевины (КСМ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с более высоким индексом массы тела у обследованных больных. Синдром «низкого Т3» ассоциирован с пожилым возрастом и высокой коморбидностью. Высокий уровень св.Т4 у обследованных больных также ассоциирован с пожилым возрастом, высокой коморбидностью и показателем КТ/V ниже целевых значений. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Уровень ТТГ у больных с терминальной почечной недостаточностью на программном гемодиализе не отражает истинное функциональное состояние щитовидной железы.

Ключевые слова: программный гемодиализ, терминальная почечная недостаточность, синдром эутиреоидной патологии, синдром «низкого Т3», синдром «высокого Т4»

Для цитирования: Алламова Г.Г., Дыгун О.Д., Карунная А.В., Есаян А.М., Лукичев Б.Г., Волкова А.Р., Краснова Е.С., Майер А.А. Клиническая значимость различных вариантов синдрома эутиреоидной патологии у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе. *Нефрология* 2024;28 (2):55-62. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-55-62. EDN: PFMVZX

CLINICAL SIGNIFICANCE OF VARIOUS VARIANTS OF EUTHYROID PATHOLOGY SYNDROME IN PATIENTS WITH END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE ON PROGRAMMED HEMODIALYSIS

*Gulbahar G. Allamova¹, Olga D. Dygun², Anna V. Karunnaya³, Ashot M. Yesayan⁴,
Boris G. Lukichev⁵, Anna R. Volkova⁶✉, Ekaterina S. Krasnova⁷, Arthur A. Mayer⁸*

^{1,2,6,7,8} Department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology with a clinic named after Academician G.F. Lang, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia;

^{3,5,6} Department of Propaedeutics of Internal Diseases with Clinic, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia;

⁴ Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia

¹ gulbahara1991@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6965-684X>

² dod.90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8991-0323>

³ karunnaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0758-8137>

⁴ essaian.ashot@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7202-3151>

⁵ borislukichev@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4768-3780>

⁶ volkovaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5189-9365>

⁷ katya_krasnova98@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4979-8281>

⁸ artuormayer_int@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0004-8011-678X>

ABSTRACT

The number of patients with end-stage renal disease (ESRD) is growing every year. Due to the high comorbidity of such patients, the search for factors that influence the course of the disease and outcome is of particular importance. Indications for studying the functional state of the thyroid gland, as well as recommendations for the treatment of thyroid dysfunction in patients with ESRD have not been developed. **THE AIM:** to study indicators of thyroid status and identify clinically significant variants of the euthyroid pathology syndrome in patients with ESRD on program hemodialysis (PHD). **PATIENTS AND METHODS.** The study included 123 patients with ESRD undergoing PHD. A cross-sectional study was conducted to examine thyroid function parameters in patients with ESKD undergoing PHD. All patients were assessed for the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (free T3) and free thyroxine (free T4), the comorbidity index, which was calculated using the Charlson scale, the effectiveness of program hemodialysis using Kt/V, and the urea reduction coefficient (URR). **RESULTS.** Increased TSH levels were associated with higher body mass index in the studied patients. "Low T3" syndrome is associated with older age and high comorbidity. The high level of T4 in the examined patients is also associated with old age, high comorbidity and a KT/V index below the target values. **CONCLUSION.** The TSH level in patients with end-stage renal insufficiency on programmed hemodialysis does not reflect the true functional state of the thyroid gland.

Keywords: programmed hemodialysis, end-stage renal disease, euthyroid sick syndrome, low T3 syndrome, high T4 syndrome

For citation: Allamova G.G., Dygun O.D., Karunnaya A.V., Yesayan A.M., Lukichev B.G., Volkova A.R., Krasnova E.S., Mayer A.A. Clinical significance of various variants of euthyroid pathology syndrome in patients with end-stage chronic kidney disease on programmed hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):55-62. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-55-62. EDN: PFMVZX

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы количество пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тПН) прогрессивно увеличивается [1]. Поиск факторов, связанных с неблагоприятными исходами в этой группе пациентов, приобретает особое значение [2–5]. Многочисленные исследования посвящены этим вопросам, однако, истинный вклад различных, ассоциированных с тПН патологий, до сих пор не ясен [6, 7]. До настоящего времени не определены надежные маркеры, позволяющие прогнозировать тяжесть течения заболевания и вероятность летального исхода у этих пациентов [2]. Известно, что в условиях развивающейся ХБП нарушается выведение йода с мочой, что постепенно приводит к нарушению синтеза, секреции и периферического метаболизма тиреоидных гормонов [11]. Для обобщения изменений в тиреоидном статусе у больных с тяжелой соматической патологией используется термин «синдром эутиреоидной патологии». В зарубежной литературе такое состояние описывается термином «euthyroid sick syndrome» (ESS). Одним из хорошо изученных и часто выявляемых состояний, ассоциированных с тяжелой

хронической соматической патологией, является синдром «низкого Т3» [10], рассматриваемый сегодня в качестве независимого предиктора смерти при тПН. Ряд авторов указывают на взаимосвязь низких концентраций свободного трийодтиронина (св.Т3) и неблагоприятных кардиоваскулярных событий и исходов, а также высокий риск смертности от всех причин у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом (ПГД) [6, 8]. Другие авторы [9] полагают, что изменения тиреоидного статуса у больных на ПГД отражают срыв механизмов адаптации, ассоциированы с неблагоприятными исходами и вносят вклад в прогрессию основного заболевания, могут быть одной из причин недостаточной его эффективности.

Вопросы скрининговой оценки функционального состояния щитовидной железы у больных с тПН на ПГД и какие-либо рекомендации по лечебной тактике у таких больных не разработаны. Поэтому изучение показателей тиреоидного статуса у больных с тПН на ПГД с выделением групп больных с клинически значимыми вариантами СЭП, сопряженного с тяжестью состояния и эффективностью гемодиализа, представляются актуальными.

Цель исследования: изучить показатели тиреоидного статуса и выявить клинически значимые варианты синдрома эутиреоидной патологии у пациентов с тПН на ПГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 123 больных с тПН на ПГД. Исследование проводилось на базе отделения гемодиализа НИИ нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. В исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в отделении гемодиализа за 2023 г. В исследование не включали больных, получающих терапию левотиroxсином, амиодароном, а также больных, перенесших операции на щитовидной железе или радиоiodотерапию в анамнезе. Также в исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями, психическими расстройствами, ревматологическими заболеваниями. У всех пациентов сопутствующая терапия не менялась. Все пациенты подписали информированное согласие. Было проведено одномоментное поперечное исследование по изучению показателей функционального состояния щитовидной железы у пациентов с тПН на ПГД. Всем больным определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4). Уровень ТТГ определяли методом ИФА реагентами 3-го поколения с использованием анализатора «Beckman Coulter» (референтный диапазон 0,4–3,5 мМЕ/л). Уровень св. Т4 определяли при помощи «ACCESS® IMMUNOASSAY SYSTEMS». Референтный интервал для св. Т4 был 7,8–14,3 пмоль/л. Уровень св. Т3 определяли при помощи «ACCESS® IMMUNOASSAY SYSTEMS». Референтный интервал для св. Т3 был 3,5–6,4 пмоль/л. Концентрации креатинина (0,053–0,115 ммоль/л), мочевины (2,5–7,3 ммоль/л) до и после сеанса гемодиализа в сыворотке крови определяли на автоматическом иммунохимическом анализаторе «UniCel DxС 800» («Beckman Coulter», США). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI (pCKF). Адекватность ГД оценивали по формуле Даугирдаса (Kt/V) [12]. Сеансы ПГД проводили 3 раза в неделю. Целевым считали достижение spKt/V не менее 1,4 каждой процедуры [12]. Также для оценки адекватности и эффективности гемодиализа был произведен расчет доли снижения мочевины (ДСМ) или коэффициента снижения мочевины (КСМ) (urea reduction ratio, URR)

по формуле $URR = (U_{pre} - U_{post}) \div U_{pre} \times 100\%$. Целевой считали величину URR не менее 65% [12]. Для оценки прогноза заболевания был использован индекс коморбидности Чарльсона (ИКЧ), который является широко используемым инструментом оценки, разработанным специально для прогнозирования летальных исходов.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня ТТГ, св.Т3 и св.Т4.

В зависимости от уровня ТТГ пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с нормальным ТТГ (n=105) – 0,4–3,5 мМЕ/л и группа с субклиническим гипотиреозом (n=18) – ТТГ > 3,5 мМЕ/л. В зависимости от уровня св.Т3 пациенты также разделены на 2 группы: группа с пациентами с нормальным уровнем св.Т3 (n=87) – 3,5–6,4 пмоль/л, и группа с синдромом «низкого Т3» (n=36) – св.Т3 < 3,5 пмоль/л. Также в зависимости от уровня св.Т4 пациенты были разделены на 2 группы с помощью верхнего и нижнего квартилей: группа 1 – пациенты с низким значением св.Т4 и нижним квартилем (n=38) св.Т4 < 8,5 пмоль/л и группа 2 – пациенты с высоким значением св.Т4 и верхним квартилем (n=11) – св.Т4 > 12,4 пмоль/л.

Определение типа распределения количественных показателей проводилось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные, соответствующие критериям нормального распределения, представлены в виде среднего $\pm$ среднеквадратическое отклонение. Непараметрические данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей [Me (Q1–Q3)]. Корреляционный анализ производился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения групп использовали t-тест и U-критерий Манна–Уитни. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). Точные доверительные интервалы для частотных показателей рассчитывали методом Фишера. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличных от нормального). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 8.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 123 больных, среди них 40 женщин (32,5%) и 83 (67,5%) мужчины. Средний возраст обследованных женщин

составил 54 ± 14 (50–58) и мужчин 54 ± 16 (50–57 лет). Между мужчинами и женщинами по возрасту значимых различий не было ($p = 0,928$). Стаж гемодиализа (ГД) у обследованных больных составил от 1 до 473 мес ($42,0$ [$19,5$ – $97,5$] мес). Статистически значимых различий по длительности ГД между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p=0,206$). ИМТ у обследованных больных составил от $16,0$ до $41,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$. Средний ИМТ у обследованных женщин составил 25 ± 6 ($23,0$ – $27,0$) $\text{кг}/\text{м}^2$, у мужчин – 25 ± 5 (24 – 26) $\text{кг}/\text{м}^2$. При сопоставлении ИМТ в зависимости от пола значимых различий выявлено не было ($p = 0,540$).

У 123 больных из общей группы обследованных также были определены ТТГ, св.Т3 и св.Т4. Уровень ТТГ был от $0,0$ до $18,0$ мМЕ/л. Медиана ТТГ – $2,0$ [$1,0$; $3,0$] мМЕ/л. Уровень св.Т3 составил от $2,0$ до $6,0$ пмоль/л, средняя св.Т3 – $4,0 \pm 1$ [$4,0$; $4,0$] пмоль/л. Уровень св.Т4 был от $5,0$ до $18,0$ пмоль/л, средняя св.Т4 – 10 ± 2 ($9,0$ – $10,0$) пмоль/л. По результатам изучения показателей тиреоидного статуса у обследованных пациентов не было выявлено зависимости между уровнем ТТГ и св.Т3, св.Т4, т.е. утрачены механизмы регуляции функции щитовидной железы по принципу отрицательной обратной связи. Данные изменения отражают грубые нарушения регуляции тиреоидной функции у таких пациентов.

В зависимости от уровня ТТГ пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – с нормальным уровнем ТТГ (ТТГ $0,4$ – $3,5$ мМЕ/л) – $85,4\%$ ($n=105$), группа 2 – с повышенным уровнем ТТГ (ТТГ $> 3,5$ мМЕ/л) – $14,6\%$ ($n=18$). По полу и возрасту значимых различий выявлено не было. Медиана ИМТ в группе с нормальным уровнем ТТГ составила $24,0$ [$21,0$; $27,0$] $\text{кг}/\text{м}^2$, в группе с повышенным уровнем ТТГ – $28,0$ [$23,0$; $30,0$] $\text{кг}/\text{м}^2$. Согласно полученным данным, при

сопоставлении показателя ИМТ в группе с нормальным уровнем ТТГ и группе с повышенным уровнем ТТГ были установлены статистически значимые различия ($p = 0,019$). Значимых межгрупповых различий по уровням мочевины, креатинина, СКФ, натрия, калия, фосфора, кальция как до, так и после сеанса ГД, также по концентрациям св.Т3, св.Т4, Кt/V, ИКЧ, URR обнаружено не было.

В зависимости от уровня св.Т3 также пациенты были разделены на 2 группы: группа с нормальным уровнем св.Т3 (св.Т3 $3,5$ – $6,4$ пмоль/л) – $70,7\%$ ($n=87$), группа с синдромом «низкого Т3» (св.Т3 $< 3,5$ пмоль/л) – $29,3\%$ ($n=36$).

В группе с нормальным уровнем св.Т3 было $71,3\%$ мужчин ($n=62$) и $28,7\%$ женщин ($n=25$), в группе с синдромом «низкого Т3» было $58,3\%$ мужчин ($n=21$) и $41,7\%$ женщин ($n=15$). В группе с нормальным уровнем св.Т3 медиана возраста составила $51,0$ [$40,0$; $64,0$] год, в группе с

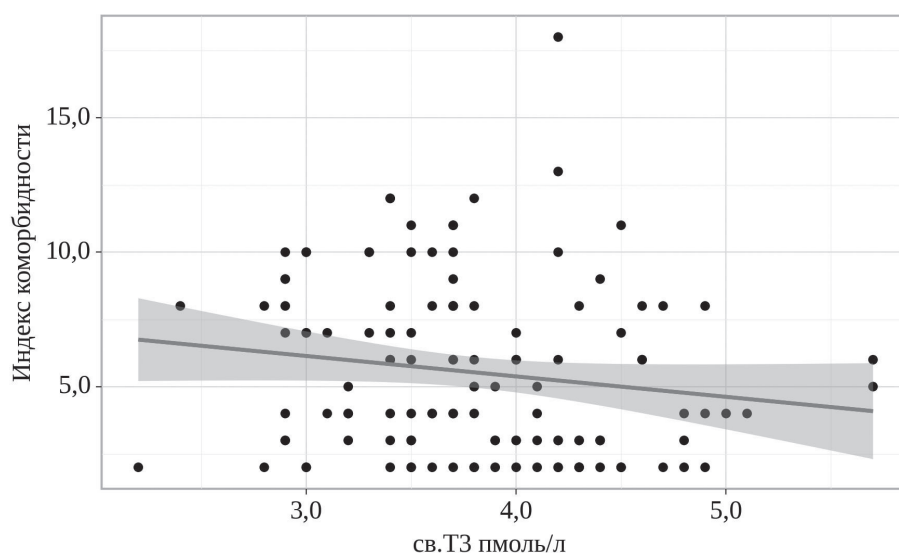


Рисунок. График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь между индексом коморбидности Чарльсона от уровня св.Т3.

Figure 1. The relationship between Charlson comorbidity index and the level of free T3.

Таблица / Table

Клинико-лабораторные показатели пациентов на программном гемодиализе в зависимости от уровня св.Т4

Clinical and laboratory parameters of patients on programmed hemodialysis, depending on the level of free T4

Показатели	Группа пациентов по св.Т4, (пмоль/л)		p
	Группа 1 ($< 8,5$) $n=38$ (77,6 %)	Группа 2 ($> 12,4$) $n=11$ (22,4 %)	
Пол, мужчины/женщины	30 (78,9 %) / 8 (21,1 %)	8 (72,7 %) / 3 (27,3 %)	0,692
Возраст, полных лет	$51,0 \pm 15,0$ (46,0–56,0)	$67,0 \pm 15$ (57,0–77,0)	0,003
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$24,0 \pm 4$ (22,0–25,0)	$25,0 \pm 4$ (22,0–28,0)	0,421
Индекс коморбидности Чарльсона	3,0 [2,0; 7,0]	9,0 [5,0; 10,0]	0,003
URR, %	$71,0 \pm 8$ (68–73)	$64,0 \pm 7$ (59–69)	0,013
spKt/V	1,29 [1,17–1,44]	1,15 [0,99–1,28]	0,034

синдромом «низкого Т3» медиана возраста составила 62,0 [49,0;71,0] года. Согласно полученным данным, при сопоставлении возраста в группе с нормальным уровнем св.Т3 и группе с синдромом «низкого Т3», были установлены статистически значимые различия ($p=0,011$). Медиана ИМТ в группе с нормальным уровнем св.Т3 составила 24,0 [21,0;27,0] кг/м², в группе с синдромом «низкого Т3» – 25,0 [21,0;28,0] кг/м², ($p=0,872$). Медиана стажа ПГД в группе с нормальным уровнем св.Т3 составила 57,0 [23,0;96,0] полных месяцев, в группе с синдромом «низкого Т3» – 38,0 [12,0;112,0] полных месяцев ($p=0,230$). По уровню ТТГ и св.Т4 обе группы больных значимо не различались. Значимых межгрупповых различий по уровням натрия, калия, фосфора, кальция как до, так и после сеанса ГД между обеими группами выявлено не было. Эффективность гемодиализа по уровню Kt/V, URR была сопоставима в обеих группах больных. Была выявлена отрицательная корреляция между св. Т3 и ИКЧ ($r=-0,201$, $p<0,026$) (рисунок 1). Таким образом, синдром «низкого Т3» был ассоциирован со старшим возрастом и высокой коморбидностью.

Также в зависимости от уровня св.Т4 пациенты были разделены на 2 группы с помощью верхнего и нижнего квартилей: группа 1 – пациенты с низким значением св.Т4 и нижним квартилем ($n=38$) – св.Т4<8,5 пмоль/л, группа 2 – пациенты с высоким значением св.Т4 и верхним квартилем ($n=11$) – св.Т4>12,4 пмоль/л (таблица).

Как видно из представленных данных высокий уровень св.Т4 был ассоциирован со старшим возрастом, высокой коморбидностью и низкой эффективностью сеанса программного гемодиализа. Также была выявлена отрицательная корреляция между св. Т4 и $spKt/V$ ($r=-0,217$, $p<0,016$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе представлен подробный анализ тиреоидной функции у пациентов с тПН на ПГД. В ходе проведенного исследования была изучена взаимосвязь изменений тиреоидного статуса и показателей эффективности гемодиализа. Следует отметить, что в общей популяции повышение уровня ТТГ, как правило, ассоциируется со старшим возрастом и женским полом. Однако механизмы формирования дисфункции щитовидной железы в условиях тПН несколько иные. В общей популяции формирование гипотиреоза связано с исходом аутоиммунного тиреоидита. У больных с тПН на ПГД нарушено выделение йода почками, развивается эффект Вольфа–Чайкова, который опосредует подавление синтеза тиреоидных гормонов, на-

копление йода в щитовидной железе, нарушение периферического метаболизма тиреоидных гормонов. Повышение уровня ТТГ в представленном исследовании не ассоциировано с женским полом и старшим возрастом. Выявленное повышение ИМТ в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом возможно связано с дополнительной задержкой жидкости и снижением скорости основного обмена. Согласно данным литературы, у больных с тПН на ПГД нарушен ритм секреции ТТГ и тиреолиберина. Поэтому уровень тиреотропина не может в должной мере отражать истинную функцию щитовидной железы при тсХБП [16]. В представленном исследовании не выявлено корреляций между ТТГ, св.Т4 и св.Т3. Установлено, что отсутствие ответа ТТГ на снижение сывороточных Т3 и Т4 у пациентов с тяжелой соматической патологией отражает нарушение регуляции оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа. Полагают, что супрессия тиреолиберина в гипоталамических паравентрикулярных ядрах может быть связана с локальным синтезом Т3, который ассоциирован с параллельным увеличением экспрессии дейодиназы 2-го типа в таницитах и снижением экспрессии дейодиназы 3-го типа в нейронах [17, 18]. Также факторами, приводящими к дисфункции центральных механизмов регуляции тиреоидной функции у этих больных, могут быть: воспаление, прием ГКС, стресс, недостаточное питание, итогом влияния которых является снижение уровней тиреолиберина, ТТГ и концентрации тиреоидных гормонов [17,18]. Показано, что внутривенное введение тиреолиберина и пептида, высвобождающего гормон роста (GHRP2) пациентам с гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной дисфункцией, находящихся в критическом состоянии, приводит к нормализации тиреоидного статуса [17], что подтверждает вклад дисрегуляции центральных механизмов в формирование синдрома «низкого Т3».

Согласно данным литературы, одним из наиболее часто встречающихся гормональных отклонений при тПН у пациентов на ПГД является изолированное снижение уровня Т3 [2, 13]. Снижение концентрации св.Т3 у этих больных может быть связано с недостаточным питанием, системной воспалительной реакцией (СВР), нарушением конверсии прогормонов в активные формы, метаболическим ацидозом, эффектом Вольфа–Чайкова, дефицитом селена, протеинурией [14, 15]. В представленной группе больных синдром «низкого Т3» выявляется в 29,3% случаев, т.е. каждый третий пациент в обследованной группе больных имеет синдром «низкого Т3». По литературным

данным известно, что синдром «низкого Т3» определяет плохой прогноз. При изучении тиреоидных показателей в обследованной группе пациентов также было показано, что синдром «низкого Т3» чаще выявляют у пациентов старшего возраста. При этом степень снижения св.Т3 в сыворотке крови зависит от тяжести основного заболевания. Синдром «низкого Т3» был ассоциирован с более высоким ИКЧ.

В исследовании была выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями эффективности ГД, ИКЧ и синдромом «высокого Т4». Вероятно, высокая концентрация св. Т4 при тПН на ПГД является наиболее неблагоприятным вариантом СЭП. Повышение уровня св.Т4 в условиях тсХБП на ПГД связано с проявлением эффекта Вольфа–Чайкова. Известно, что в условиях высокого содержания йода в тканях подавляется активность дейодиназы 1-го типа, которая осуществляет периферическую конверсию тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3). Поэтому у таких пациентов часто выявляют низкий уровень св.Т3 и повышение св.Т4.

Полученные нами коэффициенты корреляции невелики. Это может быть связано как с относительно небольшой выборкой пациентов, так и с отсутствием данных биопсии щитовидной железы. Распространенность синдрома эутиреоидной патологии оценивается в широких пределах, начиная от 21,7% у больных с сердечно-сосудистой патологией [19] до 75% среди пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии [20]. В любом случае данная тема весьма актуальна и требует тщательного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе было показано, что уровень ТТГ у больных с тПН на ПГД не отражает истинное функциональное состояние щитовидной железы. В условиях тПН нарушена центральная регуляция синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Субклинический гипотиреоз у обследованных больных с тПН на ПГД не был ассоциирован со старшим возрастом и женским полом. Повышение уровня ТТГ было ассоциировано с более высоким ИМТ у обследованных больных. Возможно, это связано со снижением скорости основного обмена в условиях гипотиреоза, а также с задержкой жидкости, которые опосредуются накоплением кислых мукополисахаридов в тканях. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными отечественной и зарубежной литературы. Известно, что синдром «низкого Т3» определяет плохой прогноз у больных с тПН на ПГД. В представленной работе показано, что

синдром «низкого Т3» ассоциирован со старшим возрастом и высокой коморбидностью. Новые данные получены в отношении концентрации св.Т4. Высокий уровень св.Т4 у обследованных больных также ассоциирован со старшим возрастом, высокой коморбидностью и низкой эффективностью ПГД.

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;385:1975–82.6
2. Giuseppe Stefano Netti, Mario Rotondi et al. Nocturnal haemodialysis is associated with a reduced occurrence of low triiodothyronine serum levels in haemodialysed patients. *Clin Kidney J* 2020 Feb 10;13(3):450–460. doi: 10.1093/ckj/sfaa003
3. Inaba M, Mori K, Tsujimoto Y, Yamada S, Yamazaki Y, Emoto M, Shoji T. Association of Reduced Free T3 to Free T4 Ratio with Lower Serum Creatinine in Japanese Hemodialysis Patients. *Nutrients* 2021;13:4537. doi: 10.3390/nu13124537
4. Cuna V, Menghi V et al. Functional Abnormalities and Thyroid Nodules in Patients with End-stage Renal Disease in vivo 31: 1203–1208 (2017). doi: 10.21873/in vivo.11191
5. Al Hussaini HA, Al Sahlawi MA, Alhussain F et al. Prevalence of Hypothyroidism Among Dialysis Patients in Eastern Region, Saudi Arabia. *Cureus* 2023; 15(1): e33807. doi: 10.7759/cureus.33807
6. Connie M. Rhee Thyroid Disease in End-Stage Renal Disease *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019 November; 28(6): 621–630. doi: 10.1097/MNH.0000000000000542
7. Ковалевский ВА, Шишкин АН. Особенности тиреоидного статуса у пациентов, находящихся на гемодиализе. *Нефрология* 2020;24(4):61–67. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-61-66
8. Kovalevskiy VA, Shishkin AN. Features of the thyroid status in patients receiving programmed hemodialysis. *Nephrology* 2020;24(4):61–66 (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-61-66
9. Yoko Narasaki, MS, PhD1, Peter Sohn, MD, MPH1, Connie M. Rhee, MD, MSc Semin The Interplay Between Thyroid Dysfunction and Kidney Disease *Nephrol.* 2021 March; 41(2):133–143. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.008
10. Иноземцева МП, Иноземцев ПВ, Панова ТН. Оценка тиреоидного статуса у больных с хронической почечной недостаточностью. *Астраханский медицинский журнал* 2011;6(3): 83–85
11. Inozemsteva MP, Inozemstev PV, Panova TN. The estimation of thyroid status in patients with chronic renal insufficiency. *Astrakhan Medical Journal* 2011;6(3):83–85. (In Russ.)
12. Николаева ЛГ, Поздняк АО, Мадьянов ИВ, Кичигин ВА. Оценка тиреоидного статуса у пациентов, получающих программный гемодиализ. *Практическая медицина* 2011;54(6):160–108
13. Nikolaeva LG, Pozdnyak AO, Madyanov IV, Kichigin VA. Evaluation of thyroid status in patients receiving program hemodialysis. *Practical Medicine* 2011;54(6):160–108. (In Russ.)
14. Волкова АР, Дыгун ОД, Галкина ОВ, Бобрешова ТЮ и др. Выявляемость субклинического гипотиреоза и содержание антител к тиреоидной пероксидазе у больных многопрофильного стационара. *Доктор.Ру* 2019;10(165):52–56. doi: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-52-56
15. Volkova AR, Dygun OD, Galkina OV, Bobreshova TYu et al. Detectability of Asymptomatic Hypothyroidism and Thyroperoxidase Antibodies Content in Patients from a Multidisciplinary

In-patient Hospital. *Doctor.Ru* 2019;10(165):52–56. (in Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-52-56

12. Строков АГ, Гуревич КЯ, Ильин АП, Денисов АЮ и др. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодильтрации. Клинические рекомендации. *Нефрология* 2017;21(3):92–111. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111>

Strokov GA, Gurevich KY, Ilyin AP, Denisov AY et al. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):92–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111>

13. Pedro Iglesias, María Auxiliadora Bajo, Rafael Selgas, Juan José Diez Thyroid dysfunction and kidney disease: An update *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Mar;18(1):131–144. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7

14. Connie M. Rhee Thyroid Disease in End-Stage Renal Disease *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019 November; 28(6): 621–630. doi: 10.1097/MNH.0000000000000542

15. Волкова АР, Дыгун ОД, Абрамова ИМ, Нечаева ЕВ и др. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек. *Нефрология* 2019;23(1):60–66. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-60-66

Volkova AR, Dygun OD, Abramova IM, Nechaeva EV et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(1):60–66 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-1-60-66

16. Волкова АР, Дыгун ОД, Лукичев БГ и др. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения. *Нефрология* 2018;22(4):40–49. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49

Volkova AR, Dygun OD, Lukichev BG et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease: the state of the problem and the ways of solving. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018; 22(4): 40–49 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49

17. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021; 44:1597–1607. doi: 10.1007/s40618-020-01482-4

18. de Vries EM, Surovtseva O, Vos WG, Kunst RF, van Beeren M, Kwakkel J, Chassande O, Ackermans MT, Fliers E, Boelen A. Downregulation of Type 3 deiodinase in the hypothalamus during inflammation. *Thyroid* 2019;29(9):1336–1343. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0201>

19. Wang B, Liu S, Li L et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017 Jan 1;226:1–10. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.039

20. Ganesan K, Anastasopoulou C, Wadud K. Euthyroid Sick Syndrome. 2022 Dec 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29489255

Сведения об авторах:

Алламова Гулбахар Гурбанбаевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, аспирант. Тел.: +7-981-964-84-63; E-mail: gulbahara1991@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0001-6965-684X

Доц. Дыгун Ольга Дмитриевна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга. Тел.: +7-965-797-11-79; E-mail: dod.90@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0001-8991-0323

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, 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 с клиникой. Тел.: (812)-234-01-65; E-mail: borislukichev@inbox.ru, ORCID-ID: 0000-0002-4768-3780

Карунная Анна Викторовна

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 с клиникой, ассистент. Тел.: +7-931-269-20-90; E-mail: karunnaya@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0758-8137

Проф. Есаян Ашот Мовсесович, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17/1, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа ФПО, заведующий кафедрой. Тел.: +7-812-234-91-91; E-mail: essaian.ashot@gmail.com. ORCID-ID: 0000-0002-7202-3151

Проф. Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга. Тел.: +7-921-334-29-63; E-mail: volkovaa@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0002-5189-9365

Краснова Екатерина Сергеевна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лечебный факультет, студент. Тел.: +7-952-038-16-68; E-mail: katya_krasnova98@mail.ru. ORCID-ID: 0009-0005-4979-8281

Майер Артур Алексеевич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, клинический ординатор. Тел.: +7-987-672-41-56; E-mail: artuormayer_int@mail.ru. ORCID-ID 0009-0004-8011-678X

About the authors:

Allamova Gulbahar Gurbanbaevna

197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, house 6-8, bldg. 10. First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova, department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology with a clinic named after. acad. G.F. Langa, graduate student. Tel.: +7-981-964-84-63; E-mail: gulbahara1991@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0001-6965-684X

Dygun Olga Dmitrievna, Candidate of Medical Sciences

197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, house 6-8, bldg. 10. First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova, department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology with a clinic named after. acad. G.F. Langa, associate professor. Tel.: +7-965-797-11-79; E-mail: dod.90@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0001-8991-0323

Prof. Boris Georgievich Lukichev, professor, doctor of medical sciences

197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, house 17, bldg. 54. First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova, department of propaedeutics of internal diseases with a clinic, professor. Tel.: (812)-234-01-65; E-mail: borislukichev@inbox.ru, ORCID-ID: 0000-0002-4768-3780

Karunnaya Anna Viktorovna

197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, house 17, bldg. 54. First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova, department of propaedeutics of internal diseases with a clinic, assistant. Tel.: +7-931-269-20-90; E-mail: karunnaya@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0758-8137

Prof. Yesayan Ashot Movsesovich, Doctor of Medical Sciences

197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, house 17/1, bldg. 54. First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova, Department of Nephrology and Dialysis, Faculty of Professional Education, Head of Department Tel.: +7-812-234-91-91; E-mail: essaian.ashot@gmail.com. ORCID-ID: 0000-0002-7202-3151

Prof. Volkova Anna Ralfovna, Doctor of Medical Sciences

197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, house 6-8, bldg. 10. First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova, department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology with a clinic named after. acad. G.F. Langa, Professor. Tel.: +7-921-334-29-63; E-mail: volkovaa@mail.ru. ORCID-ID: 0000-0002-5189-9365

Krasnova Ekaterina Sergeevna

197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, house 6-8, bldg. 10. First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova, Faculty of Medicine, student. Tel.: +7-952-038-16-68; E-mail: katya_krasnova98@mail.ru. ORCID-ID: 0009-0005-4979-8281

Mayer Arthur Alekseevich

197022, Russia, St. Petersburg, st. L. Tolstoy, house 6-8, bldg. 10. First St. Petersburg State Medical University named after. acad. I.P. Pavlova, department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology with a clinic named after. acad. G.F. Langa, clinical resident. Tel.: +7-987-672-41-56; E-mail: artuormayer_int@mail.ru. ORCID-ID 0009-0004-8011-678X

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 30.10.2023;
одобрена после рецензирования 15.02.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 30.10.2023;
approved after reviewing 15.02.2024;
accepted for publication 27.05.2024

© Э.Г. Зарипова, А.И. Альмухаметова, А.Н. Максудова, 2024
УДК [616.61-036.12-06 : 616.39]-036.8-053.9

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-63-68
EDN: TRHKLT

НУТРИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХБП 3Б–5 СТАДИИ

Элина Газинуровна Зарипова^{1✉}, Алсу Ильсуровна Альмухаметова²,
Аделя Наилевна Максудова³

^{1,2,3} Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Республика Татарстан, Россия

¹ eborkhanova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9308-3332>

² alsu.almukhametova.00@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6644-9739>

³ adelya.maksudova@kazangmu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4237-4695>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Распространенность ХБП среди популяции людей старше 65 лет составляет 23,4–35,8%. Одним из факторов, влияющих на их выживаемость, является нутритивный статус. Проведено не так много исследований о влиянии нарушений питания на выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП. **ЦЕЛЬ:** оценка влияния статуса питания на выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3Б–5 стадии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 190 человек с ХБП 3Б–5 стадии, средний возраст – 76 [67;86] лет. Оценка нутритивного статуса проводилась с помощью шкалы Субъективной Глобальной Оценки, абсолютного 5-летнего риска смерти с помощью шкалы Банзала. Длительность наблюдения пациентов составила 3 года. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе пожилых и гериатрических пациентов с ХБП 3Б–5 стадии нормальный статус питания был определен у 40,1% пациентов, недостаточность питания легкой и умеренной степени наблюдалась у 54,7%, белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – у 5,2%. У 2,8% определен дефицит массы тела. Наилучшую 3-летнюю выживаемость в изучаемой группе наблюдали у пациентов с нормальным статусом питания, легкими нарушениями статуса питания и ожирением, наихудшую – у пациентов с БЭН и дефицитом массы тела. Средний балл по шкале Банзаль составил 8 баллов при ХБП 4 стадии, что соответствует 69% абсолютного риска смерти в течение 5 лет, при ХБП 5 стадии средний балл также составил 8. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выживаемость больных с БЭН у пациентов с хронической болезнью почек 3Б–5 стадии была достоверно ниже, чем у пациентов без нутритивных нарушений и легкими нутритивными нарушениями, при этом не было выявлено соответствия между предполагаемым абсолютным риском смерти по шкале Банзаль и фактической выживаемостью.

Ключевые слова: нутритивные нарушения, ХБП, выживаемость, белково-энергетическая недостаточность, пожилые, питание

Для цитирования: Зарипова Э.Г., Альмухаметова А.И., Максудова А.Н. Нутритивные нарушения и выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3Б-5 стадии. *Нефрология* 2024;28(2):63-68. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-63-68. EDN: TRHKLT

NUTRITIONAL DISORDERS AND SURVIVAL RATE OF ELDERLY AND GERIATRIC PATIENTS WITH CKD 3B-5 STAGE

Elina G. Zaripova^{1✉}, Alsu I. Almukhametova², Adelya N. Maksudova³

^{1,2,3} Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. The prevalence of CKD in the population of the elderly and geriatric patients is varies from 23.4% to 35.8%. Nutritional status was recognized as an important factor of CKD prognosis. One of the factors affecting their survival is nutritional status. There have not been many studies on the effect of eating disorders on the survival of elderly and senile patients with CKD. **THE AIM:** to assess the impact of nutritional status on the survival of elderly patients with CKD stages 3b-5. **PATIENTS AND METHODS.** We've studied 190 people with CKD stages 3b-5 (eGFR<45 ml/min/m2) with an average age of 76 [67;86]. Exclusion criteria's: dialysis, acute cardiovascular disorders, oncology, and psychiatric disorders. Nutritional status was assessed by Subjective Global Assessment scale, the 5-year risk of the death was evaluated absolute by the Bansal scale. The duration of study - 36 month. **RESULTS.** In the group of elderly and geriatric patients with CKD stages 3b-5, normal nutritional status was determined in 40.1% of patients, mild to moderate malnutrition in 54.7%, and protein-energy wasting (PEW) in 5.2%; up to 2.8% of patients were underweight. The best 3-year survival rate was observed in patients with normal nutritional status, mild nutritional status disorders and obesity, the worst survival rate - in patients with PEW and underweight (p<0,001). In the group of patients with CKD stage 4 the average Bansal score scale was 8 points, which corresponds to 69%

of the absolute risk of death within 5 years; in patients with CKD stage 5, the average score was also 8 [7, 8]. **CONCLUSION.** In the group of elderly and geriatric patients with CKD stage 3b-5 and PEW survival rate was significantly lower than in patients without nutritional disorders and mild nutritional disorders; we didn't find correlation between the estimated absolute risk of death according to the Bansal scale and actual survival in 3-year observation period.

Keywords: nutritional disorders, CKD, survival, protein-energy wasting, elderly, nutrition

For citation: Zaripova E.G., Almukhametova A.I.2, Maksudova A.N. Nutritional disorders and survival rate of elderly and geriatric patients with CKD 3B-5 stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):63-68. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-63-68. EDN: TRHKLT

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что возраст является независимым фактором риска развития ХБП, в популяции лиц старше 65 лет распространенность ХБП составляет 23,4–35,8%, среди лиц старше 75 лет практически 50% имеют 3–5 стадию ХБП [1–3].

Возраст является независимым фактором развития ХБП; более того – факторами, оказывающими влияние на пятилетнюю выживаемость пациентов с ТПН, являются возраст старше 55 лет, индекс массы тела (ИМТ) менее 18,5 кг/м², сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца, индекс коморбидности Чарлсона более 5 баллов, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), уровень альбумина крови менее 40 г/л, наличие гипертрофии левого желудочка [4, 5].

Все больше данных свидетельствует о том, что на выживаемость пациентов старше 60 лет с ХБП значительно влияет статус питания. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) и развитие на фоне уремии интоксикации потери мышечной массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры, называемое саркопенией, значительно ухудшают прогноз пациента и приводят к снижению качества жизни, инвалидизации и смерти [6]. Однако исследования, подтверждающие данный факт, проводились преимущественно у категории пациентов, получающих ЗПТ. В 2016 году Y. Kanazawa и соавт., изучавшие пожилых пациентов, показали, что пациенты, вступившие в программный гемодиализ в состоянии БЭН, имели более низкую выживаемость ($p < 0,001$), что предполагает важность оценки и своевременной коррекции нутритивного статуса перед началом ЗПТ [7]. Согласно клиническим рекомендациям 2021 года, всем пациентам с ХБП C3b–C5 рекомендуется оценка нутритивного статуса для выявления белково-энергетической недостаточности, ограничительные малобелковые диеты могут рекомендоваться только после оценки статуса питания [8].

По нашим данным, у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3b–5 стадии нутритивные нарушения встречались достоверно чаще, чем у лиц того же возраста без ХБП ($n=70$) [9],

при этом преобладали нарушения питания легкой и умеренной степени, а распространенность тяжелых нутритивных нарушений, соответствующих БЭН, составляла 16,4% [10].

Таким образом, в настоящее время существует не так много исследований, доказывающих влияние нарушений статуса питания на выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста на додиализных стадиях ХБП.

Целью нашего исследования является оценка влияния нутритивного статуса на выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3b–5 стадии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 190 человек, из них пациентов пожилого возраста (60–74 года) 91 человек (47,9%), старческого возраста – 99 человек (52,1%), средний возраст – 76 [67;86] лет. Среди обследованных преобладали женщины (71,1%).

Пациентов включали в исследование по следующим критериям: возраст 60–95 лет и ХБП 3b–5 стадии (СКФ по CKD-EPI ≤ 45 мл/мин/1,73 м²). Критериями исключения из исследования были: онкологические заболевания; острые инфекционные заболевания; тяжелые психические заболевания; выраженные когнитивные нарушения (по шкале MMSE) или по мнению исследователя; острая сердечно-сосудистая патология (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация сердечной недостаточности); острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); наличие терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии.

Всем пациентам проводили оценку нутритивного статуса с помощью шкалы Субъективной Глобальной Оценки (Subjective Global Assessment, SGA). Использование данной шкалы рекомендовано экспертами ERA-EDTA как один из методов для оценки статуса питания у категории больных пожилого и старческого возраста с ХБП 3b–5 стадий [1]. Также учитывали лабораторные показатели нутритивного статуса (абсолютное количество лимфоцитов, глюкоза, общий белок, альбумин крови, общий холестерин) и индекс массы тела (ИМТ).

Всем пациентам проводили оценку абсолютного 5-летнего риска смерти с помощью шкалы Банзаль, предложенную Bansal и соавт. в 2015 году для категории лиц старше 60 лет на додиализных стадиях ХБП [11]. Длительность наблюдения пациентов составила 3 года.

Дата прохождения Локального Этического Комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 18.12.2018 г.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows 12.0» («StatSoft, Inc.», США) соответственно современным рекомендациям по анализу медицинских данных. Нормальность распределения определялась с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При сравнении групп для оценки статистической значимости различий использовали U-критерий Манна–Уитни. Оценка выживаемости пациентов проводили по методу Каплана–Майера. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения с 2019 по 2022 год в исследуемой группе умерли 68 больных, 24 человека были утеряны для статистики. Выживаемость в изучаемой группе составила 83,7, 42,8 и 12% (рисунок 1). Статистически значимых различий в 3-летней выживаемости в зависимости от стадии ХБП не выявлено ($p = 0,211$). Основные причины смерти – сердечно-сосудистые заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения – 20,6%, хроническая сердечная недостаточность – 17,6%, инфаркт миокарда – 7,4%). Исследование было начато до пандемии и причиной смерти 10,3% пациентов стала новая коронавирусная инфекция. Причины смерти 12% пациентов выяснить не удалось.

Результаты оценки статуса питания по Субъективной Глобальной Оценке (SGA)

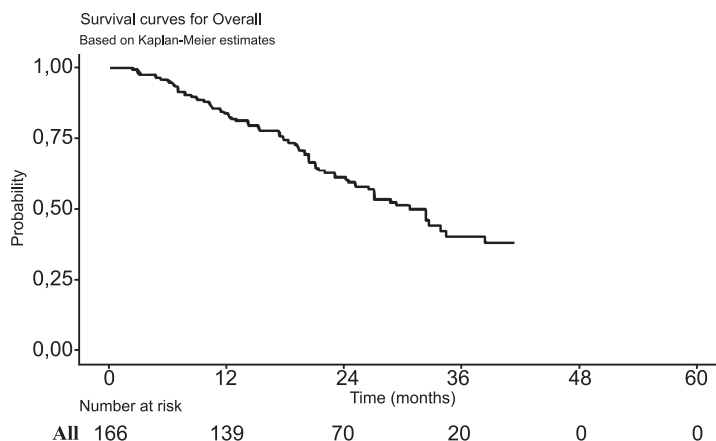


Рисунок 1. 3-летняя выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии

Figure 1. 3-year survival for elderly and geriatric patients with CKD stages 3b–5

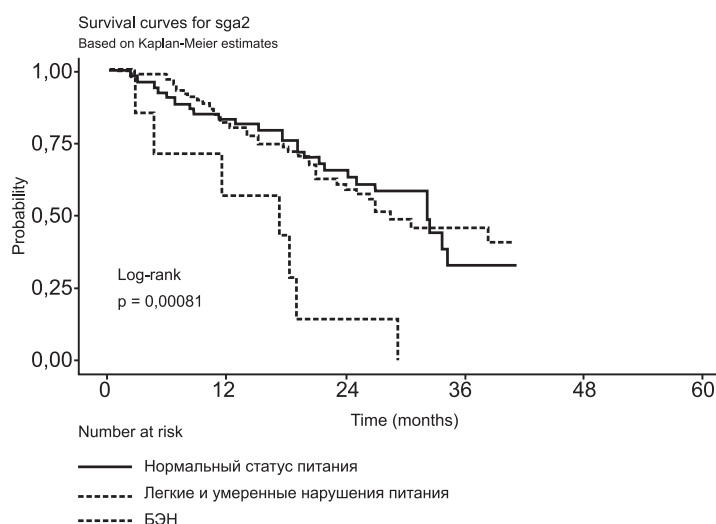


Рисунок 2. 3-летняя выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии в зависимости от состояния статуса питания по шкале SGA

Figure 2. 3-year survival for elderly and geriatric patients with CKD stages 3b–5 depending on nutritional status according to SGA scale

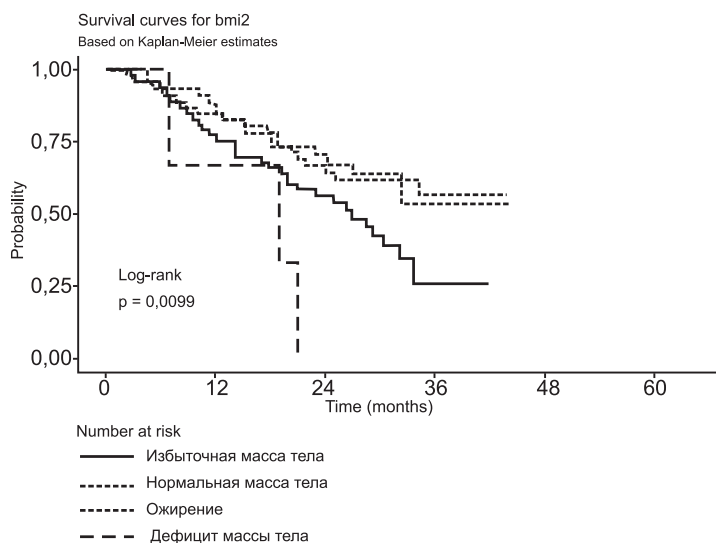


Рисунок 3. 3-летняя выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии в зависимости от ИМТ

Figure 3. 3-year survival for elderly and geriatric patients with CKD stages 3b–5 depending on BMI

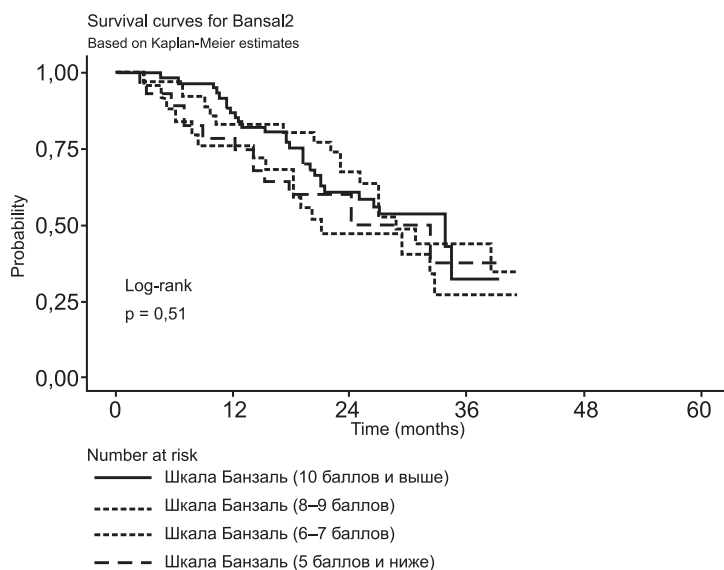


Рисунок 4. 3-летняя выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии в зависимости от показателя шкалы Банзаль
Figure 4. 3-year survival for elderly and geriatric patients with CKD stages 3b–5 depending on the Bansal scale score

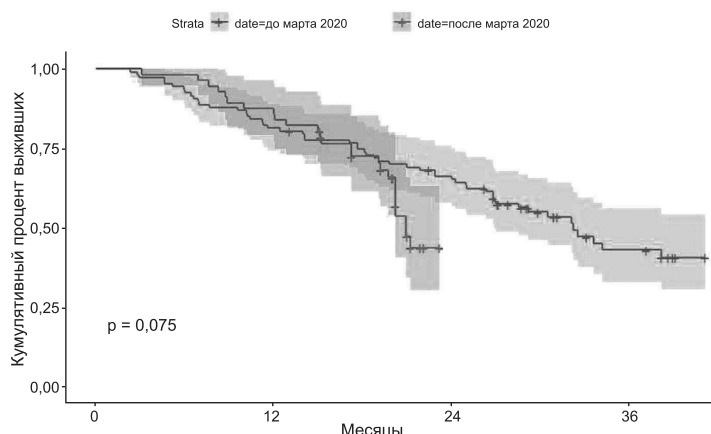


Рисунок 5. Выживаемость пациентов с ХБП 3б–5 стадии, включенных в исследование до пандемии и в период пандемии
Figure 5. Survival for patients with CKD stages 3b–5 enrolled into the study before and during pandemic

Таблица / Table

Индекс массы тела у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии

Body mass index in elderly and geriatric patients with CKD stages 3b–5

Масса тела	ИМТ, кг/м ²	Пациенты с ХБП 3б–5 стадии (n=190)
Дефицит массы тела	<18,5	2,8 %
Нормальная масса тела	18,5–24,9	34,2 %
Избыточная масса тела	25–29,9	33,1 %
Ожирение I степени	30–34,9	19,9 %
Ожирение II степени	35–39,9	7,2 %
Ожирение III степени	>40	2,8 %

показали, что нормальный статус питания был определен у 40,1 %, в то время как недостаточность питания легкой и умеренной степени наблюдалась у 54,7 %, а тяжелая недостаточность питания – у 5,2 % обследованных. Подробное изучение данных опросника показывает, что более трети пациентов отмечают потерю массы тела до 5–10 % за предыдущие 6 мес, 41 % снижение объема подкожно-жировой клетчатки, 40,5 % – снижение мышечной массы тела. Данные изменения происходили на фоне снижения объема потребляемой пищи (38 %), диспепсических нарушений и диареи (33,2 %), астении (37,9 %).

Анализ зависимости выживаемости от нутритивных нарушений показал, что выживаемость больных с БЭН по шкале SGA была достоверно ниже ($p=0,00081$), чем пациентов без нутритивных нарушений и с легкими нутритивными нарушениями (рисунок 2), при этом нет разницы в выживаемости между пациентами с нормальным нутритивным статусом и легкими нарушениями питания ($p>0,05$).

В основные лабораторные показатели нутритивного статуса при ХБП входят уровни альбумина, абсолютного количества лимфоцитов, трансферрина [12], также рекомендована оценка общего белка, уровня гемоглобина, общего холестерина [13].

При оценке влияния на выживаемость лабораторных показателей статуса питания не выявлено достоверных корреляций с уровнем альбумина, абсолютного количества лимфоцитов, общим холестерином, но у пациентов с нормальным уровнем общего белка в крови выживаемость была достоверно выше ($p=0,025$), чем в группе с низким показателем общего белка.

Кроме того, в исследуемой группе пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии был рассчитан ИМТ – у 2,8 % пациентов был выявлен дефицит массы тела, остальные варианты встречались с одинаковой частотой (таблица).

Анализ взаимосвязей выживаемости и ИМТ показал, что наилучшая выживаемость наблюдается у пациентов с нормальной массой тела и ожирением по сравнению с пациентами с избыточной

массой тела и дефицитом массы тела ($p=0,0099$), рисунок 3.

Проведенный расчет риска по шкале Банзаль показал, что пациенты пожилого и старческого возраста с ХБП 4–5 стадий имеют крайне высокий показатель – средний балл по шкале Банзаль составил 8 [2, 5] баллов при ХБП 4 стадии, что соответствует 69% абсолютному риску смерти в течение 5 лет, при ХБП 5 стадии средний балл также составил 8 [15, 16] баллов. Средний балл при ХБП 3б стадии составил 6 [10, 16], что предполагает риск смерти 40%. Однако мы не выявили соответствия между выживаемостью по методу Каплана–Майера и предполагаемой выживаемостью по шкале Банзаль (рисунок 4) – чем выше балл по шкале Банзаль, тем выше абсолютный риск смерти в течение 5 лет, но в нашей группе пациенты, имеющие как высокие баллы по шкале, так и более низкие, имели одинаковый уровень выживаемости.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии показали высокую распространенность нутритивных нарушений в исследуемой группе.

Мы можем сравнить полученные данные с опубликованным в 2018 году исследованием EQUAL [13], где был проанализирован статус питания. 1334 пожилых пациентов с ХБП, средний возраст изучаемой популяции составил 76 лет [70,6–81,2], 65,57% составляли мужчины, медиана рСКФ составила 18,2 мл/мин/1,73 м² [14,8–21,4]; средний индекс массы тела [ИМТ] – 28,4 кг/м². В выборке исследования EQUAL средняя рСКФ достоверно ниже (18,2 vs 35), но большинство пациентов имели нормальный нутритивный статус, только 26% имели нарушения питания легкой и умеренной степени, тогда как в нашей группе 54,7% имели нарушения питания легкой и умеренной степени. Также в изучаемой нами группе в 5 раз выше преобладала распространенность БЭН.

Надо отметить, что исследуемые российско-европейские популяции сравнимы по субшкалам опросника SGA. Полученные данные могут свидетельствовать о более частых и тяжелых нутритивных нарушениях среди пожилых пациентов с ХБП в российской популяции.

По данным систематического обзора 2021 года, среди пациентов на гемодиализных стадиях ХБП было выявлено несколько прогностических факторов смертности – это соотношение креатинин/альбумин в моче, рСКФ и показатель нутритивно-

го статуса по шкале MIS (Malnutrition Inflammation Score) [14]. В исследовании Jagadeswaran и соавт. (2019 г.), в которое были включены 197 человек в возрасте от 18 до 65 лет на гемодиализных стадиях ХБП, было показано, что пациенты с тяжелой БЭН (балл по шкале MIS>7) имели самый высокий риск смерти. Выживаемость пациентов в данном исследовании в течение 36 мес наблюдения составила 76,8% [15].

Полученные данные указывают на связь нутритивных нарушений с выживаемостью пациентов – выживаемость больных с БЭН по шкале SGA у пациентов с хронической болезнью почек 3б–5 стадии была достоверно ниже ($p=0,002$), чем у пациентов без нутритивных нарушений и легкими нутритивными нарушениями.

Мы не обнаружили соответствия между абсолютным риском смерти по шкале Банзаль и фактической 3-летней летальностью пациентов в изучаемой нами группе пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3б–5 стадии. Можно предположить, что на результаты исследования оказала влияние летальность, связанная с НКВИ и осложнениями после нее, так как набор пациентов проводился и во время пандемии. На рисунке 5 представлен график выживаемости пациентов, включенных в исследование в 2018–2019 годах и после начала пандемии в 2020–2021 годах – наблюдается тенденция к лучшей выживаемости в группе пациентов, которые были включены в исследование до распространения коронавирусной инфекции. Также шкала Банзаль не учитывает такие факторы, как нутритивный статус и старческую астению, которые влияют на выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка нарушений питания у пациентов с ХБП представляет определенные технические трудности. Часть из них связаны с особенностями пациентов. В первую очередь, это касается больных старших возрастных групп. Многие из них имеют коморбидные заболевания, которые могут выступать в качестве конфаундеров по отношению к ХБП. Нельзя также полностью исключить влияние когнитивных нарушений, в частности, при заполнении пищевых дневников и/или опросников. Тем не менее, в качестве скрининговой методики шкала субъективной глобальной оценки может быть использована в когорте пациентов с ХБП. Высокая распространенность нутритивных нарушений при ХБП 3б–5 стадии требует осторожного и взвешенного отношения к использованию мало-белковых диет у лиц старше 60 лет.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ
REFERENCES

1. Farrington K, Covic A, Nistor I et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m²): a summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Jan 1;32(1):9–16. doi: 10.1093/ndt/gfw411. PMID: 28391313
2. Fabbian F, De Giorgi A, Guarino M et al. Impact of chronic kidney disease on mortality in older adults treated with pacemaker implantation. *J Geriatr Cardiol* 2017;14(10):597–603. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.10.007
3. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
4. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Streja E et al. Transition of care from pre-dialysis prelude to renal replacement therapy: the blueprints of emerging research in advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(suppl_2):ii91–ii98. doi: 10.1093/ndt/gfw357
5. Ko GJ, ObiY, Soohoo M et al. No Survival Benefit in Octogenarians and Nonagenarians with Extended Hemodialysis Treatment Time. *Am J Nephrol* 2018;48(5):389–398. doi: 10.1159/000494336
6. Кузьярова АС, Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Голубева ОВ. Молекулярные основы мышечного истощения: роль миостатина и протеинкиназы в прогрессировании белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Архив внутренней медицины* 2019;9(2):126–132. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132
7. Kuzyarova AS, Gasanov MZ, Batyushin MM, Golubeva OV. Molecular bases of muscular definition: the role of myostatin and protein kinase β in progression of protein-energy waste in patients on hemodialysis. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2019;9(2):126–132 (In Russ.). doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132
8. Kanazawa Y, Nakao T, Murai S et al. Diagnosis and prevalence of protein energy wasting and its association with mortality in Japanese haemodialysis patients. *Nephrology* 2017;22(7):541–547. doi: 10.1111/nep.12814
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 Mar;99(3S):S1–S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192
10. Борханова ЭГ, Исламова ГМ, Максудова АН. Частота нарушений питания у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек. *Практическая медицина* 2021;19(4):89–92. doi: 10.32000/2072-1757-2021-4-89-92
11. Borkhanova EG, Islamova GM, Maksudova AN. Prevalence of malnutrition in elderly patients with chronic kidney disease. *Practical medicine* 2021;19(4):89–92 (In Russ.). doi: 10.32000/2072-1757-2021-4-89-92
12. Борханова ЭГ, Максудова АН, Альскари С и др. Нарушения статуса питания среди пациентов пожилого и старческого возраста в зависимости от состояния почечной функции. *Клиническая нефрология* 2022;14(2):19–24. doi: 10.18565/nephrology.2022.2.19-24
13. Borkhanova EG, Maksudova AN, Alaskari et al. Nutritional disorders among elderly and senile patients depending on the state of renal function. *Clinical nephrology* 2022;14(2):19–24 (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2022.2.19-24
14. Bansal N, Katz R, Boer I et al. Development and Validation of a Model to Predict 5-Year Risk of Death without ESRD among Older Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(3):363–371. doi: 10.2215/CJN.04650514
15. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD et al. KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kidney Dis* 2020;76(3)(suppl 1):S1–S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006
16. Ткачева ОН, Тутельян ВА, Шестопалов АЕ и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины* 2021;(1):15–34. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>

Ткачева ОН, Тутельян ВА, Шестопалов АЕ et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. *Russian Journal of Geriatric Medicine* 2021;(1):15–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>

14. Hansrivijit P, Chen YJ, Lnu K et al. Prediction of mortality among patients with chronic kidney disease: A systematic review. *World J Nephrol* 2021;10(4):59–75. doi: 10.5527/wjn.v10.i4.59

15. Jagadeswaran D, Indhumathi E, Hemamalini AJ et al. Inflammation and nutritional status assessment by malnutrition inflammation score and its outcome in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Clin Nutr* 2019;38(1):341–347. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.001

16. Mei F, Gao Q, Chen F et al. Frailty as a Predictor of Negative Health Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22(3):535–543.e7. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.033

Сведения об авторах:

Ассистент Зарипова Элина Газинуровна, канд. мед.наук 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(960)0441921; E-mail: eborkhanova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9308-3332

Аспирант Альмухаметова Алсу Ильсуровна 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(967)461-34-02; E-mail: almuhametova.00@mail.ru. ORCID: 0009-0008-6644-9739

Проф. Максудова Аделя Наилевна, д-р мед. наук 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49. Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(917)245-14-51; E-mail: adelya.maksudova@kazangmu.ru. ORCID: 0000-0003-4237-4695

About the authors:

Assistant Zaripova Elina MD, PhD 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49. Kazan state medical university, Department of Hospital Therapy. Phone: 8(960)0441921; E-mail: eborkhanova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9308-3332

Postgraduate student Almuhametova Alsu 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49. Kazan state medical university, Ph.D. student of the Department of hospital therapy. Phone: 8(967)461-34-02; E-mail: alsu.almukhametova.00@mail.ru. ORCID: 0009-0008-6644-9739

Prof. Maksudova Adelya MD, DMed.Sci 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49. Kazan state medical university, Department of hospital therapy. Phone: 8(917)245-14-51; adelya.maksudova@kazangmu.ru. ORCID: 0000-0003-4237-4695

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 no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 25.01.2024;
одобрена после рецензирования 01.04.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 25.01.2024;
approved after reviewing 01.04.2024;
accepted for publication 27.05.2024

© В.О. Бочкарева, М.М. Петрова, Н.Ю. Шимохина, И.В. Демко, И.А. Обухова, Е.В. Козлов, 2024
УДК 578.834.1-03 : 616.61-036.12

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-69-76

EDN: PNNCVR

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

*Вероника Олеговна Бочкарева¹✉, Марина Михайловна Петрова²,
Наталья Юрьевна Шимохина³, Ирина Владимировна Демко⁴,
Ирина Александровна Обухова⁵, Евгений Вячеславович Козлов⁶*

^{1,5,6} Отделение пульмонологии, Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича, г. Красноярск, Россия;

^{2,3} кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия;

⁴ кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия;

⁶ кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, Россия

¹ bramma-ska@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5345-5418>

² stk99@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

³ doctorkardiolog99@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>

⁴ demko64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

⁵ tolpysga256@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3286-4335>

⁶ kev-pulmonolog@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3124-5548>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ: ХБП входит в число основных сопутствующих патологий у умерших от COVID-19. Поражение почек является наиболее частым вариантом внелегочного поражения SARS-CoV-2 и характеризуется широким диапазоном проявлений – от легкой протеинурии и гематурии до прогрессирующего острого повреждения почек (ОПП), требующего применения заместительной почечной терапии (ЗПТ). **ЦЕЛЬ:** изучить особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 79 пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, находящихся на стационарном лечении. 1-ю группу составили лица с ХБП в анамнезе (44 человека), 2-ю группу – лица без ХБП в анамнезе (35 человек). Для расчета скорости клубочковой фильтрации использовали формулу СКД-EPI. Подсчет индекса коморбидности проводили по двум шкалам: Charlson и CIRS-G. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 12.0» («StatSoft Inc.», США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с COVID-19 и ХБП были выше значения индекса коморбидности: индекс Charlson в 1-й группе пациентов был 7,0 [5,0-9,0], а во 2-й группе 5,0 [4,0-6,0] ($p < 0.001$); индекс CIRS-G в 1 группе пациентов был 9,0 [7-11,5], во 2-й группе – 4,0 [2-6] ($p < 0.001$). Пациенты в 1-й группе имели большую степень поражения легочной ткани, в лабораторных анализах у них были более высокие концентрации в сыворотке крови СРБ, ферритина, ЛДГ, D-димеров, наблюдался лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом в лейкоцитарной формуле. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пациенты с ХБП в анамнезе имели более тяжелое течение COVID-19 и более высокую летальность.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, почки, хроническая болезнь почек, ХБП, индекс Charlson, индекс CIRS-G

Для цитирования: Бочкарева В.О., Петрова М.М., Шимохина Н.Ю., Демко И.В., Обухова И.А., Козлов Е.В. Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2024;28(2):69-76. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-69-76. EDN: PNNCVR

FEATURES OF THE COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Veronika O. Bochkareva¹✉, Marina M. Petrova², Natalya Yu. Shimokhina³,
Irina V Demko⁴, Irina A. Obukhova⁵, Evgeniy V. Kozlov⁶*

^{1,5,6} Unite of Pulmonology, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital of Emergency Medical Care named after N.S.Karpovich, Krasnoyarsk, Russia;

^{2,3} Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

⁴ Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia;

⁶ Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Course course in, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

¹ bramma-ska@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5345-5418>² stk99@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>³ doctorkardiolog99@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>⁴ demko64@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>⁵ tolypyga256@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3286-4335>⁶ kev-pulmonolog@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3124-5548>

ABSTRACT

BACKGROUND: CKD is one of the main comorbidities in those who die from COVID-19. Renal injury is the most common non-pulmonary infection of SARS-CoV-2 and has a wide range of manifestations, ranging from mild proteinuria and hematuria to progressive acute kidney injury (AKI) requiring renal replacement therapy (RRT). **THE AIM:** to study the features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with chronic kidney disease. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 79 patients with confirmed new coronavirus infection COVID-19 who hospitalized. The first group consisted of people with a history of CKD (44 people), the second group included people without a history of CKD (35 people). The diagnosis of CKD established based on the calculation of glomerular filtration rate using the CKD-EPI formula. The comorbidity index calculated using two scales: Charlson and CIRS-G. Statistical data analysis carried out using the Statistica 12.0 application package (StatSoft Inc., USA). **RESULTS:** Patients with COVID-19 and CKD had a higher comorbidity index: according to the Charlson index in one group of patients the indicator was 7 [5.0-9.0], and in group 2 it was 5 [4.0-6.0] ($p < 0.001$). According to the CIRS-G index, in one group the indicator was 9 [7-11.5], in two group it was 4 [2-6] ($p < 0.001$). Patients in one group had a greater degree of damage to the lung tissue according to MSCT of the OGK; in laboratory tests, the levels of CRP, ferritin, LDH, and d-dimer were higher; leukocytosis with a neutrophil shift in the leukocyte count observed. **CONCLUSION:** Patients with a history of chronic kidney disease (CKD) had more severe COVID-19 and higher mortality.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, kidneys, chronic kidney disease, CKD, Charlson index, CIRS-G index

For citation: Bochkareva V.O., Petrova M.M., Shimokhina N.Yu., Demko I.V., Obukhova I.A., Kozlov E.V. Features of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):69-76. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-69-76. EDN: PNNCVR

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи, патогенетически характеризуется локальным и системным иммунновоспалительным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, приводящим к развитию микро- и макротромбозов, протекает от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, поражением сосудов, легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта с риском развития осложнений (острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, шок, синдром полиорганной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии) [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 глобальной пандемией 11 марта 2020 г. [2]. Исследования показали, что различные патологические состояния, такие как хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет, гипертоническая болезнь, онкологические и хронические респираторные заболевания, оказывают негативное влияние на COVID-19, а именно, утяжеляют течение инфекции и повышают риск смерти. ХБП входит в число основных сопутствующих патологий у умерших от COVID-19, составляя 23,1% [3]. По данным ВОЗ, каждый 9-й человек в мире страдает ХБП, и данная проблема приобретает значимость

неинфекционной эпидемии. Поражение почек является наиболее частым вариантом внелегочного поражения SARS-CoV-2 в связи с наличием АПФ2 в почках. Частое вовлечение в патологический процесс почек характеризуется широким диапазоном проявлений – от легкой протеинурии и гематурии до острого повреждения почек (ОПП), требующего применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [4]. Тема ОПП освещается с 2020 года очень активно, уже проведено множество оригинальных исследований в разных странах, но вот исследования по изучению ХБП встречаются не так часто. Поэтому наше исследование посвящено изучению особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ХБП в анамнезе.

Цель: изучить особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 79 пациентов, находящихся на стационарном лечении. 1-ю группу составили лица с ХБП в анамнезе (44 человека), 2-ю группу – лица без ХБП в анамнезе (35 человек). Исследование проводилось на базе КГБУЗ КМК БСМП им. Н.С. Карповича в период с июля 2020 г. по апрель 2022 г.

Критериями включения были наличие подтвержденной коронавирусной инфекции, хроническая болезнь почек в анамнезе и согласие на участие в исследовании.

Критерием включения в группу контроля было наличие подтвержденной коронавирусной инфекции и отсутствие нарушения функции почек.

В исследование не включали пациентов, имеющих в анамнезе онкологические заболевания в острой фазе, получающие химиотерапию, страдающих алкоголизмом и наркоманией, имеющих в анамнезе системные и психические заболевания, страдающих тяжелой степенью энцефалопатии (деменцией), критерием исключения был отказ от исследования.

Диагноз ХБП устанавливали в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [5]. Подсчет индекса коморбидности проводилось по двум шкалам: Charlson и CIRS-G.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи пакета прикладных статистических программ «Statistica 12.0» («StatSoft Inc.», США). Описание количественных переменных производили с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Качественные переменные были представлены в абсолютных значениях (n) и процентах (%). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Статистическую значимость различий между показателями зависимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Вилкоксона. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование включено 79 человек: 44 пациента с ХБП в анамнезе и 35 человек, не имеющих ХБП. Согласно полученным в исследовании данным средний возраст пациентов с ХБП составил 71 [67,0–75,0] год, а пациентов, не имеющих в анамнезе ХБП, 67 [63,0–76,0] лет ($p > 0,05$). Средний койко-день нахождения в стационаре лиц с ХБП составил 16,5 [12,0–22,0], а лиц без ХБП – 15 [10,0–25,0] ($p > 0,05$). Распределение по степени тяжести заболевания представлены на рисунке 1. Статистически значимых отличий в возрасте и степени тяжести заболевания не было, при этом отмечалась тенденция к увеличению продолжительности стационарного лечения у пациентов с SARS-COV-2 и ХБП в анамнезе.

Коморбидность. ХБП часто ассоциируется с такими заболеваниями, как гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, бронхиальная астма, хроническая обструктивная бо-

лезнь легких [6]. Среди наших пациентов гипертоническая болезнь являлась самым частым коморбидным состоянием заболеванием, за ней следовала хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца, на IV и V месте – ожирение и сахарный диабет соответственно (рисунок 2). Данные заболевания являются наиболее распространенными факторами риска, связанными с развитием и тяжестью COVID-19 [7]. Статистические различия в сравниваемых группах были выявлены только по наличию хронической сердечной недостаточности ($\chi^2=4,95$, $p=0,026$). При сравнении остальных заболеваний значимых статистических различий не было. Также мы проводили расчет индекса коморбидности по двум шкалам: Charlson и CIRS-G. Более высокий уровень коморбидности наблюдался в группе пациентов, имеющих в анамнезе ХБП. По индексу Charlson в 1-й группе пациентов показатель был равен 7,0 [5,0–9,0], а во 2-й группе – соответствовал 5,0 [4,0–6,0] ($p=0,00002$). По индексу CIRS-G в 1-й группе показатель был равен 9,0 [7,0–11,5], во 2-й группе – соответствовал 4,0 [2,0–6,0] ($p < 0,001$).

Лабораторные предикторы тяжелого течения COVID-19. По многочисленным исследованиям выяснено, что лабораторными маркерами тяжелого течения и неблагоприятного исхода заболевания SARS-COV-2 являются: снижение числа лимфоцитов и тромбоцитов, повышение в сыворотке крови уровня D-димеров, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, мочевины, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, фибриногена, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), прокальцитонина [8, 9]. При сравнительном анализе вышеизложенных лабораторных маркеров у исследуемых групп получены следующие данные (таблица).

При поступлении у пациентов, не имеющих в анамнезе ХБП, чаще встречалась лейкопения, а у пациентов с ХБП в анамнезе уровень лейкоцитов оставался в норме либо отмечался лейкоцитоз ($p=0,02$) с нейтрофильным сдвигом в лейкоцитарной формуле – 78 [68,75–82,5]% ($p=0,003$). Это можно объяснить тем, что пациенты, страдающие ХБП, чаще подвержены присоединению бактериальной инфекции [10, 11], также степень нейтрофилии зависела от тяжести заболевания, у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) она была выше: Me=81,5% против Me=76% ($p=0,0284$). В динамике (на 10-й день) заболевания у пациентов с ХБП нарастал лейкоцитоз, но без нейтрофильного сдвига, а у пациентов, не имеющих в анамнезе ХБП, уровень лейкоцитов и нейтрофилов нормализовался ($p=0,01$).

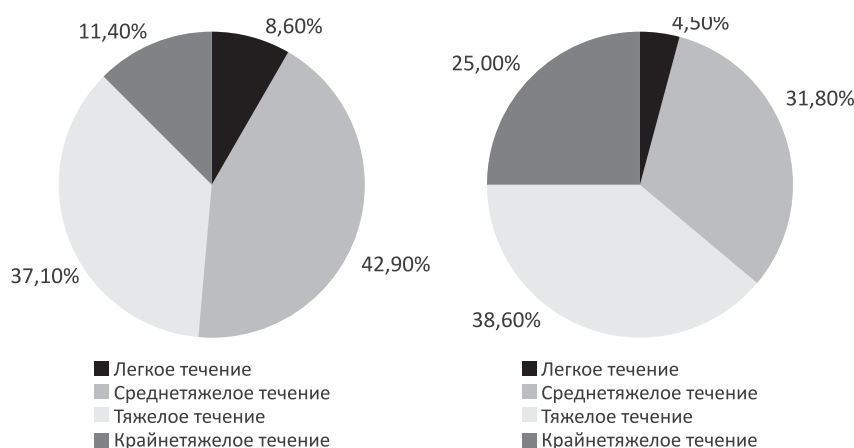


Рисунок 1. Степень тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в обследуемых группах.
Figure 1. Severity of the new coronavirus infection COVID-19 in the study groups.

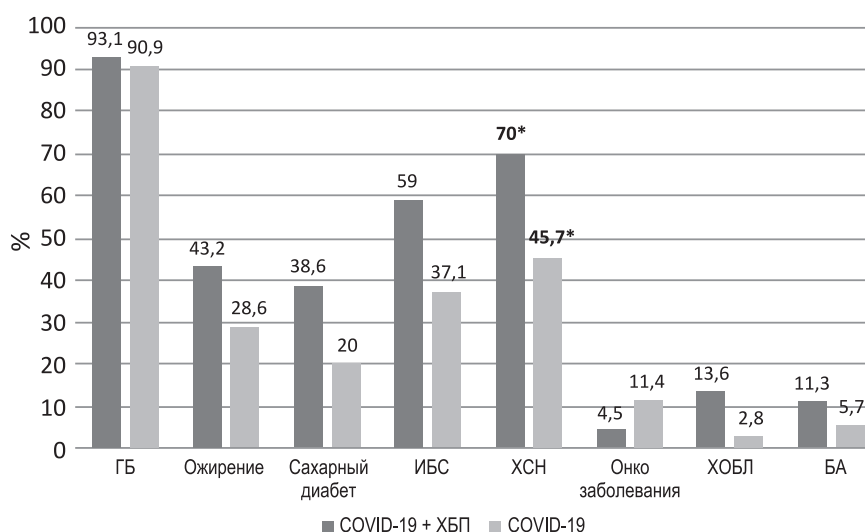


Рисунок 2. Распространенность коморбидных состояний в обследуемых группах.
Примечание: $\chi^2=4,95$, * – $p = 0,026$ в сравнении с лицами без ХБП; p – уровень статической значимости по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.
Figure 2. Incidence of concomitant diseases in the study groups
Note: $\chi^2=4,95$, * – $p = 0,026$ in comparison with persons without CKD; p is the level of static significance according to the Pearson χ^2 test with Yates' continuity correction.

Уровень прокальцитонина в сыворотке крови у лиц с COVID-19 и ХБП был повышен в 18,2% случаев, у лиц, не имеющих ХБП, повышения уровня прокальцитонина зафиксировано не было ($\chi^2=6,720$, $p=0,0095$), что также свидетельствует о том, что пациенты с ХБП более подвержены присоединению бактериальной инфекции.

Еще одним показателем тяжелого течения COVID-19 является тромбоцитопения, она является частым симптомом, ее развитие ассоциируется со множеством причин, она является независимым предиктором различных осложнений и неблагоприятного исхода [12]. При сравнении уровня тромбоцитов в обследуемых группах значимого отклонения от нормы и статистически достоверного различия между сравниваемыми группами зафиксировано не было.

Лимфопения считается проявлением дефекта иммунного ответа на вирус со значительным снижением числа Т-лимфоцитов, при этом чем ниже количество лимфоцитов, тем тяжелее протекает заболевание [13]. По полученным в исследовании данным уровень лимфоцитов статистически достоверно не различался.

По многочисленным исследованиям выяснено, что высокий уровень СРБ является фактором риска тяжелой формы инфекции COVID-19 и предиктором летального исхода, а также маркером цитокинового шторма [14–16]. По полученным результатам уровень СРБ был повышен в группе с хронической болезнью почек в анамнезе по сравнению с группой пациентов без ХБП и на 1-й день госпитализации ($p=0,037$), и в динамике ($p=0,0005$).

Еще одним из привлекающих к себе биомаркеров является ферритин, концентрация которого в крови, особенно при тяжелом течении COVID-19, значительно повышается. Его рассматривают как острофазный белок вместе с СРБ и также ассоциируют с цитокиновым штормом, а его значительное повышение (> 1000 нг/мл) сопряжено с высоким риском летального исхода [17].

По результатам исследования уровень ферритина в 1-й день госпитализации практически не отличался в двух группах, но был выше в группе у пациентов с ХБП: 489,0 [363,4–822,0] против 432,9 [226,0–667,9] ($p>0,05$), при этом на 10-й день госпитализации уровень ферритина у лиц с ХБП в динамике значительно нарастал: 800,0 [294,0–1176,0], а у лиц без ХБП почти не изменился: 447,0 [81,6–818,5].

Фибриноген является белком острой фазы воспаления, его повышение, наряду с СРБ и ферритином, говорит о воспалительном процессе в организме и повреждении тканей. При поступлении уровень фибриногена достоверно не различался, но в исходе заболевания у лиц с ХБП в анамнезе сохранялось небольшое повышение фибриногена, а у лиц без ХБП фибри-

Таблица / Table

Лабораторная характеристика обследованных пациентов (Me [Q₂₅–Q₇₅])
Laboratory characteristics of the examined (Me [Q₂₅–Q₇₅])

Лабораторные показатели	1-й день госпитализации		10-й день госпитализации	
	COVID+ХБП	COVID	COVID+ХБП	COVID
Гемоглобин	127,5 [111,5–141,5] p<0,05	135,0 [121,0–151,0]	113,5 [100,5–128,0] p=0,005	129,0 [120,0–136,0]
Лейкоциты	7,7 [6,3–11,15] p=0,02	4,7 [3,4–6,1]	10,5 [7,9–14,4] p=0,01	8,4 [6,8–10,5]
Нейтрофилы	78 [68,75–82,5] p=0,003	68 [60,8–77,8]	68 [60,8–77,8] p=0,041	70 [60,3–79]
Лимфоциты	1,25 [0,8–1,6] p<0,05	1,1 [0,6–1,7]	1,5 [1,0–2,0] p<0,05	1,7 [1,2–2]
Тромбоциты	206,5 [165,5–265,5] p<0,05	211 [164,0–272,0]	245,0 [177,5–303,0] p<0,05	254,0 [180,0–331,0]
Калий	4,2 [3,7–4,58] p=0,028	4,3 [4,86–3,7]	3,78 [3,43–4,33] p<0,05	4,2 [4,1–4,54]
Мочевина	9,36 [7,92–13,1] p=0,001	4,47 [3,41–6,47]	10,0 [7,0–22,5] p=0,001	5,41 [4,0–6,25]
Креатинин	153,5 [134–205] p=0,001	83,0 [76,6–93,0]	130,6 [111,5–349,0] p=0,001	66,7 [59,0–79,9]
СРБ	69,63 [23,7–161,3] p=0,037	50,7 [20,8–129,8]	18,7 [8,5–53,8] p=0,0005	6,19 [3,86–10,0]
Ферритин	489,0 [363,4–822,0] p<0,05	432,9 [226,0–667,9]	800,0 [294,0–1176,0] p<0,05	447,0 [81,6–818,5]
АЛТ	21,25 [13,95–31,15] p<0,05	26 [14,0–42,6]	23,8 [13,2–46,3] p<0,05	37,5 [22,15–64,45]
АСТ	24,2 [19,0–34,0] p<0,05	29,2 [20,0–45,0]	22,85 [16,7–37,0] p<0,05	19,25 [15,5–28,0]
ЛДГ	469,5 [390,0–711,0] p<0,05	524 [405,0–685,2]	598,4 [365,45–1043,7] p=0,039	406 [327,15–610,7]
Фибриноген	4,17 [3,48–5,03] p<0,05	4,41 [3,48–4,76]	3,85 [3,1–4,6] p=0,0366	2,78 [2,27–4,87]
Д-димер	827 [546,0–1897,0] p<0,05	556,5 [420,5–1452,5]	1110,5 [548,0–2356,0] p=0,0076	440 [331,0–813,0]

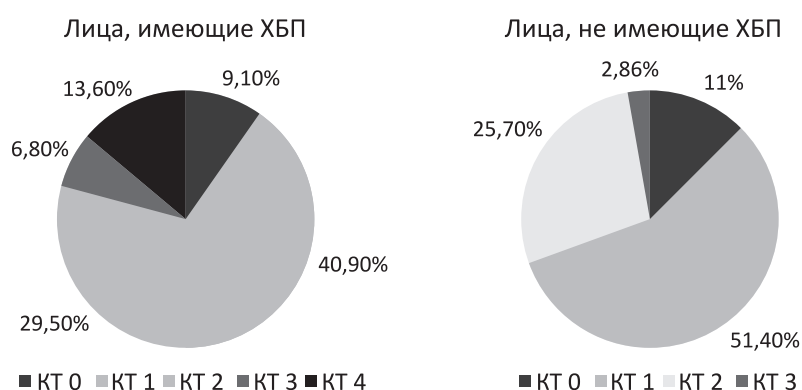


Рисунок 3. Объем поражения легочной ткани у пациентов в обследуемых группах по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной полости.

Примечание: KT 3: $\chi^2=8,40533$; * $p=0,0037$ в сравнении с лицами без ХБП; p – уровень статической значимости по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. KT 0: $\chi^2=3,88934$, ** $p=0,048$ в сравнении с лицами с ХБП; p – уровень статической значимости по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Figure 3. The volume of lung tissue damage in patients in the study groups, according to the results of multislice computed tomography (MSCT) of the chest organs.

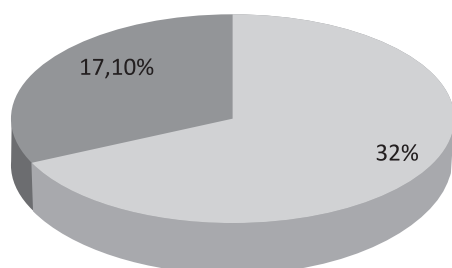
Note: CT 3: $\chi^2=8.40533$; * $p=0.0037$ compared with persons without CKD; p is the level of static significance according to the Pearson χ^2 test with Yates' continuity correction. CT 0: $\chi^2=3.88934$, ** $p=0.048$ in comparison with persons with CKD; p is the level of static significance according to the Pearson χ^2 test with Yates' continuity correction.

ноген приходил в норму ($p=0,036$), что свидетельствует о вялотекущем инфекционном процессе.

Статистически значимого различия по уровню АЛТ и АСТ в обследуемых группах получено не было, медиана в обеих группах была в пределах референсных значений.

ЛДГ является маркеров клеточно-го лизиса и указывает на необходимость проведения интенсивной терапии. Доказано, что высокий уровень ЛДГ сопряжен с тяжелым течением COVID-19, а выраженное повышение – со смертельным исходом [18]. При сравнении ЛДГ достоверное повышение отмечалось у лиц с ХБП в анамнезе в исходе заболевания: 1110,5 [548,0–2356,0] против 440 [331,0–813,0] у лиц, не имеющих ХБП в анамнезе ($p=0,0076$).

Повышение уровня D-димера свидетельствует о выбросе цитоки-



■ Лица, имеющие ХБП ■ Лица, не имеющие ХБП

Рисунок 4. Количество пациентов, проходивших лечение в условиях ОРИТ.

Примечание: $\chi^2=13,5866$; * $p=0,0002$ в сравнении с лицами без ХБП; p — уровень статической значимости по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Figure 4. Number of patients treated in the ICU.

Note: $\chi^2=13.5866$; * $p=0.0002$ compared with persons without CKD; p is the level of static significance according to the Pearson χ^2 test with Yates' continuity correction

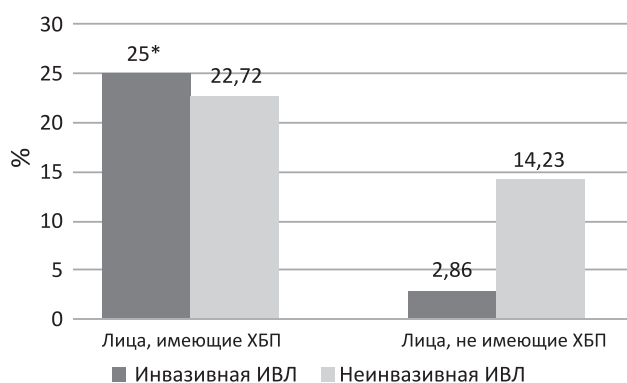


Рисунок 5. Количество пациентов, находящихся на ИВЛ.

Примечание: инвазивная ИВЛ $\chi^2=9,43578$, * $p=0,002$, неинвазивная ИВЛ $\chi^2=13,5866$; ** $p=0,0048$ в сравнении с лицами без ХБП; p — уровень статической значимости по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Figure 5. Number of patients on mechanical ventilation.

Note: invasive mechanical ventilation $\chi^2=9.43578$, * $p=0.002$, non-invasive mechanical ventilation $\chi^2=13.5866$; ** $p=0.0048$ compared with persons without CKD; p is the level of static significance according to the Pearson χ^2 test with Yates' continuity correction.

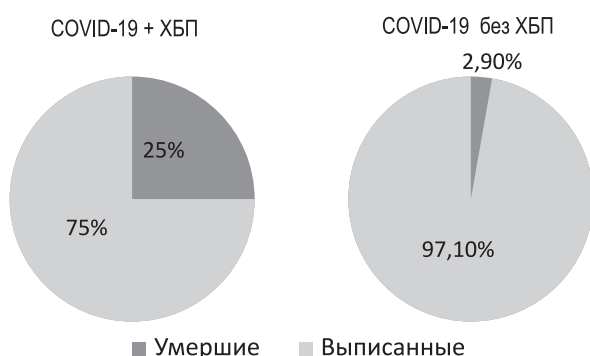


Рисунок 6. Исходы заболевания COVID-19 в обследуемых группах.

Примечание: $\chi^2=7,419$; * $p=0,006$ в сравнении с лицами без ХБП; p — уровень статической значимости по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Figure 6. COVID-19 disease outcomes in study groups.

Note: $\chi^2=7.419$; * $p=0.006$ compared with persons without CKD; p — level of static significance according to the Pearson χ^2 test with Yates' correction for continuity.

нов и тканевых факторов, вызывает гиперкоагуляцию в крови и увеличивает риск тромбоза и эмболизации органов, прогрессирования заболевания до критического состояния или смерти [19]. Более высокий уровень D-димера как при поступлении, так и в исходе заболевания наблюдался в группе COVID-19 и ХБП, в исходе заболевания этот показатель был статистически достоверно выше в 2,5 раза. Высокие уровни D-димера чаще наблюдались в крайне тяжелых случаях заболевания, у лиц, находящихся на лечении в ОРИТ [19].

При сравнении объема поражения легочной ткани получены статистически достоверные данные, что объем поражения легочной ткани (рисунок 3), соответствующий КТ 3 у пациентов, имеющих ХБП в анамнезе, развивался чаще ($\chi^2=8,405$, $p=0,0037$), что также говорит о более тяжелом течении заболевания [7, 20, 21], а отсутствие поражения легочной ткани (КТ 0), статистически достоверно было выше у пациентов, не имеющих ХБП ($\chi^2=3,88934$, $p=0,048$).

Также нами были проанализированы осложнения, которые развились у лиц в обследуемых группах на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19. Статистически достоверно у лиц с ХБП в анамнезе чаще развивался септический шок: 25,45 % — у лиц с ХБП против 2,86 % — у лиц без ХБП ($\chi^2=12,3778$, $p<0,001$). В группе с ХБП в анамнезе развилось ОПП в 29,5 % случаев. По данным литературы, ОПП развивалось в среднем в 2,5 раза чаще у лиц с ХБП в анамнезе [7, 20, 21].

Далее мы проанализировали группы по тяжести течения заболевания, учитывая классификацию по степени тяжести, согласно Временным методическим рекомендациям по новой коронавирусной инфекции [4]. При сравнении данных групп пациентов по степени тяжести течения заболевания статистически значимых различий выявлено не было, но при сравнении отдельных показателей тяжести заболевания, таких как перевод в ОРИТ (рисунок 4) ($\chi^2=13,586$, $p=0,0002$), длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) (рисунок 5), в том числе и инвазивной ($\chi^2=9,435$, $p=0,002$), и неинвазивной ИВЛ ($\chi^2=7,948$, $p=0,0048$), смерть в исходе заболевания (рисунок 6) ($\chi^2=7,419$, $p=0,006$), у пациентов, имеющих в анамнезе ХБП, эти показатели были статистически достоверно выше. Тем самым подтверждается тот факт, что у пациентов, имеющих в анамнезе ХБП, заболевание протекало тяжелее, и летальность от него была выше [7, 20, 21].

ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП является синдромом, который может осложнять течение практически любого заболева-

ния внутренних органов. Среди наших пациентов ожидаемо наиболее частыми его причинами явились заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность). К некоторому нашему удивлению ожирение встречалось несколько чаще по сравнению с сахарным диабетом. Среди лабораторных показателей обращало на себя внимание отсутствие лейкопении у больных с ХБП, столь характерной для «традиционных» вирусных инфекций. Уровень СРБ в первые сутки заболевания при ХБП был в 3 раза выше и оставался в 5 раз выше верхней границы нормы к 10-му дню заболевания. Это согласуется с тем, что среди поражения легочной ткани степени суммарно КТ 3–4 в 10 раз чаще отмечались при ХБП. Именно с этим мы связываем в 10 раз более высокую летальность среди пациентов с дисфункцией почек

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования мы выяснили, что пациенты, имеющие ХБП в анамнезе, отличались большей степенью коморбидности, более высокими лабораторными показателями воспаления, большим объемом поражения легочной ткани, более высокой смертностью. Эти факты позволяют сделать вывод о том, что пациенты с ХБП без исходного заболевания почек также нуждаются в наблюдении нефролога для проведения адекватной нефропротективной терапии и своевременного решения вопроса о необходимости, часто и сроках вакцинации.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Уртаева КК, Сучков ВН. Случай новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента, находящегося на лечении программным гемодиализом. *Журнал инфектологии* 2020;12(3):94–98. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-94-98
2. Urtayeva KK, Suchkov VN. A case of a new COVID-19 coronavirus infection in a patient being treated with programmatic hemodialysis. *Journal Infectology* 2020;12(3):94–98. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-94-98
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* 2020 Mar 19;91(1):157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
4. Niculae A, Peride I, Nechita AM et al. Epidemiological Characteristics and Mortality Risk Factors Comparison in Dialysis and Non-Dialysis CKD Patients with COVID-19-A Single Center Experience. *J Pers Med* 2022 Jun 13;12(6):966. doi: 10.3390/jpm12060966
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022)» (утв. Минздравом России) п. 5.7, стр 96
6. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 16 (18.08.2022) (approved by the Ministry of Health of Russia) clause 5.7, page 96
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек», 2021. п.1.5 стр.19
8. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Chronic kidney disease», 2021. paragraph 1.5 p. 19
9. Chen J, Wang W, Tang Y et al. Inflammatory stress in SARS-CoV-2 associated Acute Kidney Injury. *Int J Biol Sci* 2021 Apr 10;17(6):1497–1506. doi: 10.7150/ijbs.58791
10. Coca A, Burballa C, Centellas-Pérez FJ et al. Outcomes of COVID-19 Among Hospitalized Patients With Non-dialysis CKD. *Front Med (Lausanne)* 2020 Dec 3;7:615312. doi: 10.3389/fmed.2020.615312
11. Щербак СГ, Камилова ТА, Голота АС, Вологжанин ДА. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация* 2022;4(1):14–36. doi: 10.36425/rehab104997
12. Sherbak SG, Kamilova TA, Golota AS, Vologzhanin DA. Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation* 2022;4(1):14–36. (In Russ.) doi: 10.36425/rehab104997
13. Ма-Ван-дэ ВД, Зайцев ДН, Филев АП и др. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Сибирское медицинское обозрение* 2022;(3):40–48. doi: 10.20333/25000136-2022-3-40-48
14. Ma-Van-de VD, Zaitsev DN, Filev AP, Mukha NV, Ratsina EV, Vasilenko PV, Vasilenko EA, Fetisova NV. Clinical and laboratory markers of severity of the new coronavirus infection (COVID-19). *Siberian Medical Review* 2022;(3):40–48. (In Russ.) doi: 10.20333/25000136-2022-3-40-48
15. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006 Jul;13(3):199–204. doi: 10.1053/j.ackd.2006.04.004
16. Basile C, Combe C, Pizzarelli F et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 2020 May 1;35(5):737–741. doi: 10.1093/ndt/gfaa069. PMID: 32196116; PMCID: PMC7184437
17. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses* 2020 May 11;12(5):527. doi: 10.3390/v12050527
18. Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy I et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020 Jul;95(7):834–847. doi: 10.1002/ajh.25829
19. Li Q, Ding X, Xia G et al. Eosinopenia and elevated C-reactive protein facilitate triage of COVID-19 patients in fever clinic: A retrospective case-control study. *E Clinical Medicine* 2020 May 3;23:100375. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100375
20. Stringer D, Braude P, Myint PK et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol* 2021 May 17;50(2):420–429. doi: 10.1093/ije/dyab012
21. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020 Feb 15;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
22. Полушин ЮС, Шлык ИВ, Гаврилова ЕГ, Паршин ЕВ, Гинзбург АМ. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2021;18(4):20–28. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
23. Polushin YuS, Shlyk IV, Gavrilova EG, Parshin EV, Ginzburg AM. The Role of Ferritin in Assessing COVID-19 Severity. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation* 2021;18(4):20–28. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
24. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020 Jun;95(6):E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774
25. Zheng Z, Peng F, Xu B et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020 Aug;81(2):e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
26. ERA-EDTA Council; ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jan 1;36(1):87–94. doi: 10.1093/ndt/gfaa314
27. Pakhchanian H, Raiker R, Mukherjee A et al. Outcomes of COVID-19 in CKD Patients: A Multicenter Electronic Medical Record Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021 May 8;16(5):785–786. doi: 10.2215/CJN.13820820

Сведения об авторах:

Бочкарева Вероника Олеговна

660041, Россия, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр 3. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», отделение пульмонологии, врач-пульмонолог. Тел.: +79293213015, email: bramma-ska@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5345-5418

Проф. Петрова Марина Михайловна, д-р мед. наук

660022, Россия, г. Красноярск ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, заведующая кафедрой. Тел.: +79029230277, email: stk99@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8493-0058

Доц. Шимохина Наталья Юрьевна, д-р мед. наук

660022, Россия, г. Красноярск ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО. Тел.: +7 (391) 228 06 28 e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru. ORCID 0000-0002-0091-5265

Проф. Демко Ирина Владимировна, д-р мед. наук

660022, Россия, г. Красноярск ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, заведующая кафедрой. Тел.: +79135078408, e-mail: demko64@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8982-5292

Обухова Ирина Александровна

660041, Россия, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр 3. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С.Карповича», отделение пульмонологии, врач-пульмонолог. Тел.: 89233533250, e-mail: tolypyga256@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3286-4335

Доц. Козлов Евгений Вячеславович, канд. мед. наук

660041, Россия, г. Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, стр 3. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С.Карповича», отделение пульмонологии, заведующий отделением. 660022, Россия, Красноярск ул. Партизана Железняка, д. 1. ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра профилактики внутренних болезней и терапии с курсом ПО. Тел.: 89233087531, email: kev-pulmonolog@mail.ru. ORCID 0000-0003-3124-5548

About the authors:

Bochkareva Veronika Olegovna

660041, Russia, Krasnoyarsk, Kurchatova str. 17, building 3. Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, department of pulmonology, pulmonologist. Tel.: +79293213015, email: bramma-ska@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5345-5418

Professor Petrova Marina Mikhailovna, Doctor of Medical Sciences 660022, Russia, Krasnoyarsk st. Partizan Zheleznyak, 1. Head of Department of Outpatient therapy and general practice with a PE-course, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Course, Head of the Depart-

ment. Tel.: +79029230277, email: stk99@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8493-0058

Associate Professor Shimokhina Natalya Yurievna, Doctor of Medical Sciences

660022, Russia, Krasnoyarsk st. Partizan Zheleznyak, 1. Head of Department of Outpatient therapy and general practice with a PE-course, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Course, Associate Professor. Tel.: +73912280628 e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru. ORCID 0000-0002-0091-5265

Professor Demko Irina Vladimirovna, Doctor of Medical Sciences

660022, Russia, Krasnoyarsk st. Partizan Zheleznyak, 1. Head of Department of Outpatient therapy and general practice with a PE-course, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Department of Hospital Therapy and Immunology with a software course, Head of the Department. Tel.: +79135078408, email: demko64@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8982-5292

Obukhova Irina Aleksandrovna

660041, Russia, Krasnoyarsk, Kurchatova str. 17, building 3. Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, department of pulmonology, pulmonologist. Tel.: 89233533250, email: tolypyga256@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3286-4335

Associate Professor Evgeniy Vyacheslavovich Kozlov, Ph.D.

660041, Russia, Krasnoyarsk, Kurchatova str. 17, building 3. Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, department of pulmonology, head of the department. 660022, Russia, Krasnoyarsk st. Partizan Zheleznyak, 1. Head of Department of Outpatient therapy and general practice with a PE-course, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Course, Associate Professor. Tel.: 89233087531, email: kev-pulmonolog@mail.ru. ORCID 0000-0003-3124-5548

Вклад авторов: Бочкарева В.О. – сбор материала, обработка материала, написание статьи, итоговые выводы; Петрова М.М. – идея, научное руководство, концепция исследования, редактирование статьи; Шимохина Н.Ю. – обработка материала; Демко И.В. – идея, научное руководство, концепция исследования, редактирование статьи; Обухова И.А. – сбор материала; Козлов Е.В. – доработка статьи.

Contribution of the authors: Bochkareva V.O. – collecting material, processing material, writing an article, final conclusions; Petrova M.M. – idea, scientific supervision, research concept, text editing; Shimokhina N.Yu. – material processing; Demko I.V. – idea, scientific guidance, research concept, text editing; Obukhova I.A. – collection of material; Kozlov E.V. – text revision.

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

Статья поступила в редакцию 04.11.2023;
одобрена после рецензирования 25.02.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 04.11.2023;
approved after reviewing 25.02.2024;
accepted for publication 27.05.2024

© Х.А. Расулова, А.К. Аббасов, 2024
УДК [616.61-036.12 : 612.398.145.3]-06 : 616.132.2-004.6

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-77-84
EDN: PPLHJM

КОНЦЕНТРАЦИЯ Р-СЕЛЕКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Хуришидахон Абдубориевна Расулова¹✉, Азиз Кабилович Аббасов²

¹ Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, г. Термез, Республика Узбекистан;

² Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

¹ khurshidakhon@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

² aziz382@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5098-3509>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Дисфункция эндотелия (ДЭ) играет важную роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП). Однако в литературе недостаточно сведений об изменении экспрессии адгезивных молекул эндотелия сосудистой стенки у больных с заболеваниями почек. **ЦЕЛЬ:** изучить содержание Р-селектина в крови у больных с ХБП и оценить его влияние на развитие ДЭ и атеросклеротических изменений. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 128 пациентов с ХБП (41% мужчин и 59% женщин), средний возраст $63,5 \pm 1,7$ года. Диагноз ХБП был поставлен в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012). Определение содержания Р-селектина проводили в сыворотках крови у больных с ХБП и 18 лиц контрольной группы методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов «Cloud-Clone Corp. P-selectin ELISA» (Китай). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Все пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от стадии ХБП. При ХБП С1 - С3а стадии выявлено увеличение концентрации Р-селектина в сыворотке крови. Начиная с С3б стадии ХБП, значения Р-селектина начинают достоверно снижаться, особенно резко при С5д стадии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Увеличение концентрации Р-селектина в сыворотке крови может служить показателем для углубленного динамического контроля за показателями коагулограммы и липидограммы. Снижение концентрации Р-селектина в сыворотке крови с высокой вероятностью свидетельствует о неблагоприятных изменениях геометрии артериального русла. В связи с этим целесообразно определение скорости пульсовой волны и индекса Агатстона.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, Р-селектин, дисфункция эндотелия, атеросклероз

Для цитирования: Расулова Х.А., Аббасов А.К. Концентрация Р-селектина в сыворотке крови у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2024;28(2):77-84. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-77-84. EDN: PPLHJM

THE CONCENTRATION OF P-SELECTIN IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Khurshidakhon A. Rasulova¹✉, Aziz K. Abbasov²

¹ Termez branch of Tashkent Medical Academy, Termez, Republic of Uzbekistan;

² Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

¹ khurshidakhon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

² aziz382@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5098-3509>

ABSTRACT

BACKGROUND. Endothelial dysfunction (ED) plays an important role in the development and progression of chronic kidney disease (CKD). However, there is insufficient information in the literature on changes in the expression of vascular wall endothelial adhesive molecules in patients with kidney disease. **THE AIM:** to study the content of P-selectin in the blood of patients with CKD and to evaluate its effect on the development of ED and atherosclerotic changes. **PATIENTS AND METHODS.** 128 patients with CKD (41% of men and 59% of women) were monitored, with an average age of 63.5 ± 1.7 years. The diagnosis of CKD was made in accordance with the recommendations of KDIGO (2012). The concentration in serum of P-selectin was determined by solid-phase enzyme immunoassay using a set of reagents "Cloud-Clone Corp. P-selectin ELISA" (China). **RESULTS.** All patients were divided into 6 groups depending on the stage of CKD. In CKD C1 - C3a stage, an increase in the concentration of P-selectin in blood serum was revealed. Starting from the C3b stage of CKD, the values of P-selectin begin to decrease significantly, especially sharply at the C5d stage. **CONCLUSION.** An increase in the concentration of P-selectin in blood serum can serve as an indication for in-depth dynamic monitoring of coagulogram and lipidogram parameters, a decrease in the concentration of P-selectin in blood serum is highly likely to indicate adverse changes in the geometry of the arterial bed. In this regard, it is advisable to determine the pulse wave velocity and the Agatston index.

Keywords: chronic kidney disease, P-selectin, endothelial dysfunction, atherosclerosis

For citation: Rasulova H.A., Abbasov A.K. The concentration of P-selectin in the blood serum of patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):77-84. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-77-84. EDN: PPLHJM

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время под хронической болезнью почек (ХБП) понимают любое нарушение структуры и/или функции почек продолжительностью более 3 мес [1]. Наличие ХБП с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 90 мл/мин является независимым фактором, который ассоциирован с дисфункцией эндотелия (ДЭ) и затрагивает целостность эндотелия [2]. Классификационная система ХБП выделяет все более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по мере снижения рСКФ. На сегодняшний день установлено влияние снижения СКФ на развитие атеросклероза [1].

Почки являются сосудистым органом с высоким представительством эндотелия. Сложность трактовки изменений функционального состояния эндотелия при заболеваниях почек связана, в первую очередь, с наличием большого количества вмешивающихся факторов. Поэтому чаще всего ДЭ у больных с ХБП рассматривается как дисбаланс между вазоконстрикторными и релаксирующими факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [3].

В настоящее время при изучении механизмов прогрессирования ХБП большое влияние уделяется ДЭ как локально в почке, так и в системном русле. При длительном воздействии повреждающих факторов (гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии и выработки биологических активных продуктов [2].

Одним из актуальных направлений современной эндотелиологии является изучение механизмов функциональной гетерогенности эндотелия, которая, как выяснилось, не только генетически детерминирована. На формирование фенотипа эндотелия влияют гемодинамические факторы, а также функции органа и взаимодействие эндотелиоцитов с другими клетками [4].

Ранние этапы развития ДЭ сопровождаются, в первую очередь, повышением адгезивности [4]. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки обеспечивают межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, задействованы в процессах регуляции проницаемости эндотелиального барьера, адгезии и миграции клеток через эндотелий, ангиогенеза [5], что определяет их

роль как в условиях нормы, так и при патологии.

Селектины относятся к кальцийзависимым трансмембранным гликопротеинам, расположенным на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов. Они обеспечивают селективный хоминг клетки через стенку сосуда и стимулируют воспалительный процесс путем облегчения проникновения лейкоцитов в очаг воспаления [6]. Семейство селективов представлено Е-, Р- и L-селектином. Е-селектин (CD62E) в норме эндотелием не экспрессируется, за исключением микрососудов кожи, но быстро синтезируется под влиянием провоспалительных цитокинов. Р-селектин (CD62P) содержится в α -гранулах тромбоцитов и тельцах Вейбла–Палада эндотелиоцитов и перемещается в процессе активации к их поверхности. L-селектин (CD62L) экспрессируется на гранулоцитах, моноцитах и большинстве лимфоцитов [6].

Селектины опосредуют уникальные для сосудов функции – адгезию лейкоцитов к стенке сосуда с образованием лабильных сцеплений со стенкой, которые позволяют лейкоцитам скользить по направлению потока (роллинг). Повреждение эндотелия, «нестабильной» атеросклеротической бляшки и последующая активация тромбоцитов инициируют тромбообразование в коронарных сосудах и развитие острого коронарного синдрома [7, 8]. Маркером активации тромбоцитов является Р-селектин («Р» от англ. platelet – тромбоцитарный; указывает на первоначальный источник обнаружения этой молекулы адгезии) [6]. В ответ на медиаторы острого воспаления, такие как гистамин или тромбин, Р-селектин быстро переносится на плазматическую мембрану и действует как рецептор, с помощью которого происходит связывание лейкоцитов с активизированными тромбоцитами и эндотелием. Р-селектин-опосредованная адгезия направлена на адгезию клеток с клетками через связывание молекул и, по всей вероятности, очень важна в процессах развития воспаления и гемостаза.

Известно, что стимуляция тромбоцитов проявляется экспрессией провоспалительных маркеров на их мембране, таких как Р-селектин и CD40L. Посредством Р-селектина и его лейкоцитарного лиганда PSGL-1 тромбоциты образуют тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты. Установлено, что после острого коронарного синдрома число циркулирующих моноцитарно-тромбоцитарных коагратов является более показательным маркером активации кровяных пластинок, чем определение экспрессии растворимого sP-селектина на их поверхности [7].

Однако в доступной литературе недостаточно сведений об изменении экспрессии адгезивных

молекул эндотелия сосудистой стенки у больных с заболеваниями почек. Практически отсутствуют работы, посвященные исследованию роли Р-селектина в формировании и прогрессировании ХБП, что доказывает необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования: изучить содержание Р-селектина в крови у больных с ХБП и оценить его влияние на развитие ДЭ и атеросклеротических изменений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 128 пациентов с ХБП (41 % мужчин и 59 % женщин) в среднем возрасте $63,5 \pm 1,7$ года (от 44 до 81 года), проходивших обследование и лечение в терапевтическом, кардиологическом отделениях Городской клинической больницы №5 г. Ташкента и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре нефрологии и трансплантации почек. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в обследовании.

Проведено одномоментное, проспективное, обследование по типу случай–контроль. Критерии включения в обследование: возраст 18 лет и старше, хроническая болезнь почек различной этиологии или снижение СКФ длительностью более 3 мес. Критерии исключения: острый инфаркт или острое нарушение мозгового кровообращения, беременность, аутоиммунные и аллергические заболевания, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, онкологические заболевания, отказ больного от участия в исследовании.

Контрольную группу составили 18 условно здоровых добровольцев (38 % мужчин и 62 % женщин), у которых на протяжении 6 мес, предшествовавших исследованию, не было острых респираторных вирусных инфекций, анамнестически отсутствовали признаки заболеваний, которые могли бы привести к стойкому нарушению функционального состояния почек и по результатам визуализирующих методов исследования не выявлялось морфологических поражений почек. Средний возраст участников обследования в контрольной группе составил $61,42 \pm 1,7$ года.

Диагноз ХБП был установлен в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) [1] и по МКБ-10. Диагноз и вариант поражения почек у включенных в обследование больных устанавливали на основании: жалоб, анамнеза, особенностей течения и клинической симптоматики заболевания; стандартного обследования общего анализа крови, который проводили с помощью автоматического гематологического анализатора «Mindray

BC-5310» (Китай) с использованием коммерческого набора реактивов фирмы «DIRUI» (Китай); скорость оседания эритроцитов определяли по унифицированной микрометодике Панченкова; стандартного обследования общего анализа мочи, в том числе, с помощью стандартных тест-полосок фирмы «Combina-13» («HUMAN», Германия); пробы мочи по Нечипоренко; исследования основных биохимических показателей в сыворотке крови (глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий холестерин, липидный профиль с расчетом коэффициента атерогенности, глюкоза, ионы калия, натрия, хлора, кальция) на анализаторе «DIRUI CS-T 240» (Китай) с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «DIRUI» (Китай); исследование основных показателей коагулограммы (время свертывания крови, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, протромбиновое время).

Расчет СКФ производили по формуле CKD-EPI 2012. Всем больным проводили измерение АД и выполняли ЭКГ. Ультразвуковое исследование почек с расчетом линейных размеров, а также доплерографическое исследование брахиоцефальных (БЦС) и почечных сосудов с расчетом линейной скорости кровотока и определением наличия атеросклеротической бляшки проводили на аппарате «SonoScope SSI-6000» (Китай).

Все биохимические, гемостазиологические и инструментальные исследования проведены в клинко-диагностических лабораториях ГКБ №5 и РСНПМЦНиТП Минздрава РУз. Полное клиническое и специальное обследование больных осуществляли в первые дни пребывания в стационаре или в амбулаторных условиях до назначения лечения.

Определение содержания Р-селектина проводили в отобранных и замороженных сыворотках крови у больных с ХБП и лиц контрольной группы методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование проводили в Межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии под руководством заведующего лабораторией медикогенетических и иммуноферментных исследований канд. биол. наук, ст. научн. сотрудник А.А. Абдувалиева. Для количественного определения концентрации Р-селектина был использован набор реагентов «Cloud-Clone Corp. P-selectin ELISA» (Китай). Минимальная определяемая концентрация Р-селектина составляла 33 пг/мл. Для количественного определения человеческого Р-селектина был использован набор «Человеческий SEA569Hu» (Китай). Оптическую плотность измеряли на фотометре горизонтально-го сканирования при длине волны 450 нм.

Для расчетов использовали формулу: $(B - B_t) / (B_0 - B_t)$,

где B – среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочные или исследуемые пробы;

B₀ – среднее значение оптической плотности в лунках, содержащих калибровочную пробу «0 нмоль/л»;

B_t – среднее значение оптической плотности лунок A1 и A2.

В координатах «logit-log» построили для калибровочных проб график зависимости концентрации Р-селектина (пг/мл) в калибровочных пробах.

Содержание Р-селектина (пг/мл) в пробах определяли по калибровочному графику после получения средних значений в дублирующих лунках по вышеприведенной формуле. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel-2012». Центральные тенденции при нормальном распределении показателей представляли в виде средних значений (M) и среднеквадратичного отклонения (σ), относительных величин (частота, %). Силу взаимосвязи между показателями определяли по величине коэффициента корреляции (r) Пирсона. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по t-критерию Стьюдента с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F-критерий Фишера). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 6 групп в зависимости от стадии ХБП:

- 1-я группа – 18 (14%) пациентов с ХБП С1 стадии;
- 2-я группа – 45 (35%) пациентов с ХБП С2 стадии;

Таблица 1 / Table 1

Содержание Р-селектина в сыворотке крови у больных с различными стадиями ХБП (пг/мл)

Serum P-selectin concentratrion in patients with various stages of CKD (pg/ml)

№	Группы обследованных	Р-селектин (пг/мл)	
		Значения	Предел колебаний
1.	1 группа С1 (n=18)	9600±366,1	7000–12400
2.	2 группа С2 (n=45)	12611,1±2230,6	5800–99000
3.	3 группа С3а (n=15)	9886,6±440,9	7800–12100
4.	4 группа С3б (n=14)	7735,7±704,4 ^{a**}	1000–10000
5.	5 группа С4 (n=14)	5450±474,9 ^{a**gb}	3000–9200
6.	6 группа С5 (n=22)	1788,6±372,1 ^{a**gbc}	400–7800
7.	Контрольная группа (n=18)	8944,44±236,8	7000–12400

Примечание: * $p < 0,05$ между группами 1–2, 1–3, 1–4, 1–5, 1–6; ** $p < 0,05$ между 2–3, 2–4, 2–5, 2–6 группами; ^a $p < 0,05$ между 3–4, 3–5, 3–6; ^b $p < 0,05$ между 4–5, 4–6; ^c $p < 0,05$ между 5–6; g – достоверность с группой контроля.

3-я группа – 15 (11,8%) пациентов с ХБП С3а стадии;

4-я группа – 14 (11%) пациентов с ХБП С3б стадии.

5-я группа – 14 (11%) больных с ХБП С4 стадии.

6-я группа – 22 (17,2%) больных с ХБП С5д стадии.

Основной причиной развития ХБП послужил хронический пиелонефрит (66,4%).

Содержание Р-селектина в сыворотке крови представлено в табл. 1.

Таким образом, в целом больные с ХБП характеризовались достоверно более высокими сывороточными значениями Р-селектина в трех группах (С1, С2 и С3а). При этом, в случаях тяжелого поражения почек при снижении (ХБП С3б и выше) уровень Р-селектина снижался наиболее значительно. Это может быть связано с нарушением миграции лейкоцитов, снижением чувствительности рецепторов к Р-селектину вследствие интоксикации, ишемии и гипоксии как в самих почках, так и в организме в целом.

В соответствии с поставленной целью, у всех больных с ХБП (n=128) определяли признаки

Таблица 2 / Table 2

Содержание Р-селектина в сыворотке крови у больных с различными стадиями ХБП (n=128) в зависимости от наличия признаков атеросклероза (пг/мл)

The serum concentratrion of P-selectin in patients with various stages of CKD (n=128), depending on the presence of signs of atherosclerosis (pg/ml)

№	Стадии ХБП	A+(n=61)	A–(n=67)	p
1.	1-я группа С1 (n=18)	8300±736,5 (n=8)	10120±451,9 (n=10)	НД
2.	2-я группа С2 (n=45)	15556±5612,8 (n=16)	10986,21±332,4 (n=29)	НД
3.	3-я группа С3а (n=15)	10350±1041,6 (n=10)	8960±572,7 (n=5)	НД
4.	4-я группа С3б (n=14)	7014,2±1094,7 ^{a*} (n=7)	8457,1±292,7 [*] (n=7)	НД
5.	5-я группа С4 (n=14)	5075±820,2 ^{*ab} (n=8)	6040±517,7 ^{*ab} (n=6)	НД
6.	6-я группа С5 (n=22)	1453,5±505,8 ^{***abc} (n=14)	2375±507,1 ^{***abc} (n=8)	НД

Примечание. * $p < 0,05$ между группами 1–2, 1–3, 1–4, 1–5, 1–6; ** $p < 0,05$ между 2–3, 2–4, 2–5, 2–6 группами; ^a $p < 0,05$ между 3–4, 3–5, 3–6; ^b $p < 0,05$ между 4–5, 4–6; ^c $p < 0,05$ между 5–6 группами. НД – различия статистически незначимы.

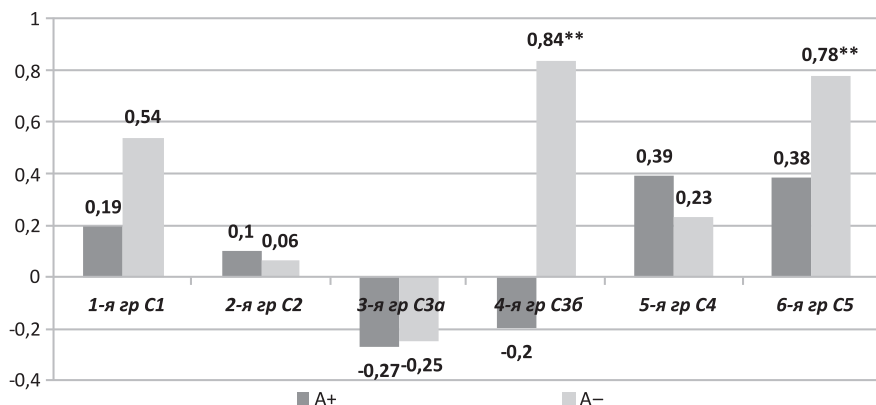


Рисунок 1. Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией Р-селектина и рСКФ в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 1. Correlations between serum concentrations of P-selectin and eGFR depending on the presence of signs of atherosclerosis.

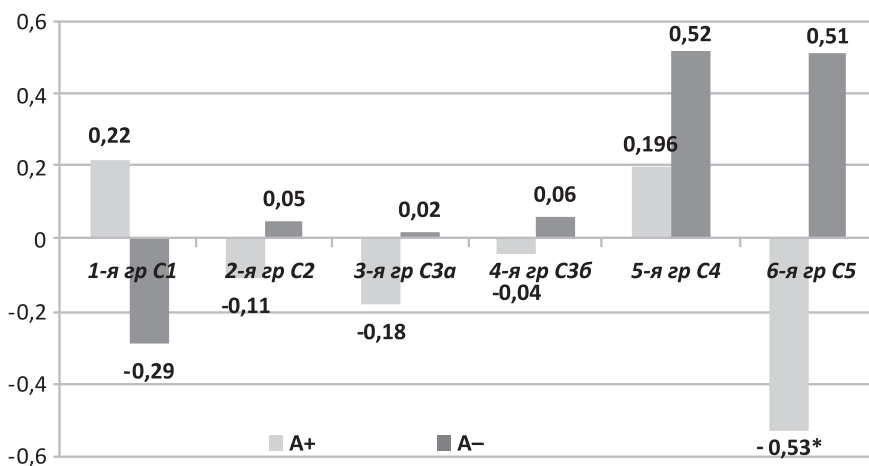


Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией Р-селектина и возрастом в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 2. Correlations between serum concentration of P-selectin and age, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

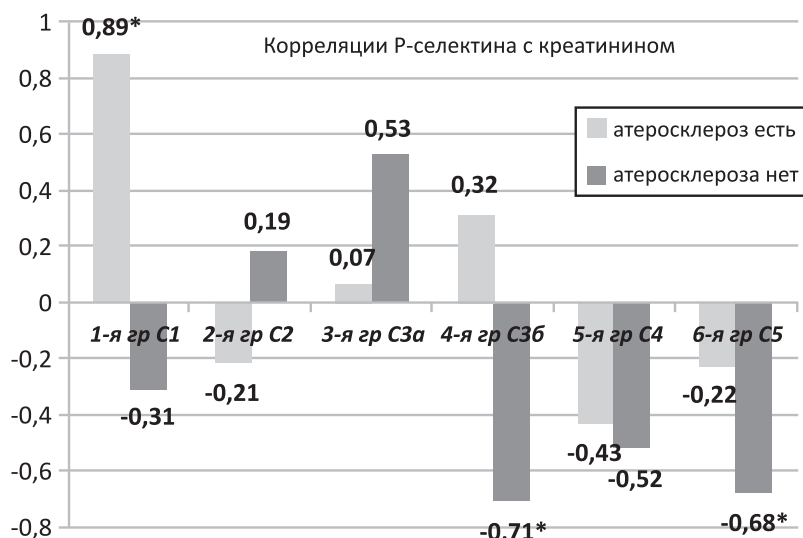


Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией Р-селектина и креатинина в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 3. Correlations between serum concentrations of P-selectin and creatinine, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

атеросклеротических изменений по клиническим данным, липидному профилю крови и доплерографическим изменениям БЦС и почечных артерий. К признакам атеросклеротического поражения относили нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия, триглицеридемия, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП, высокий индекс атерогенности), а также утолщение комплекса «интима-медиа», наличие атеросклеротической бляшки со стенозами в БЦС и/или почечных артериях при доплерографическом исследовании. Наличие хотя бы двух из этих признаков может говорить об атеросклеротических изменениях.

В зависимости от наличия признаков атеросклероза больные с ХБП были разделены на две группы:

1-я группа – 61 (47,6%) больной с ХБП + признаки атеросклероза (A+);

2-я группа – 67 (52,4%) больных с ХБП без признаков атеросклероза (A-).

Нами проведены исследования содержания сывороточного Р-селектина у всех обследованных с учетом наличия (группа A+) или отсутствия (группа A-) признаков атеросклероза сосудов. Содержание сывороточного Р-селектина было повышенным в группе A+ при C1, C2 и C3a стадиях ХБП в сравнении с контрольной группой и группой A-, но эти значения были незначимыми ($p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$) (табл. 2).

По мере снижения рСКФ уровень Р-селектина в 6-й группе C5 снижался. Несмотря на это, различия между

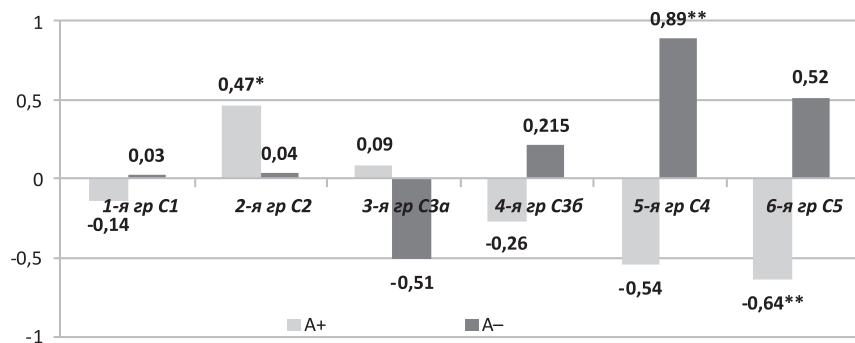


Рисунок 4. Корреляционные взаимосвязи между сыровоточной концентрацией Р-селектина и общего холестерина в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 4. Correlations between serum concentrations of P-selectin and total cholesterol, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

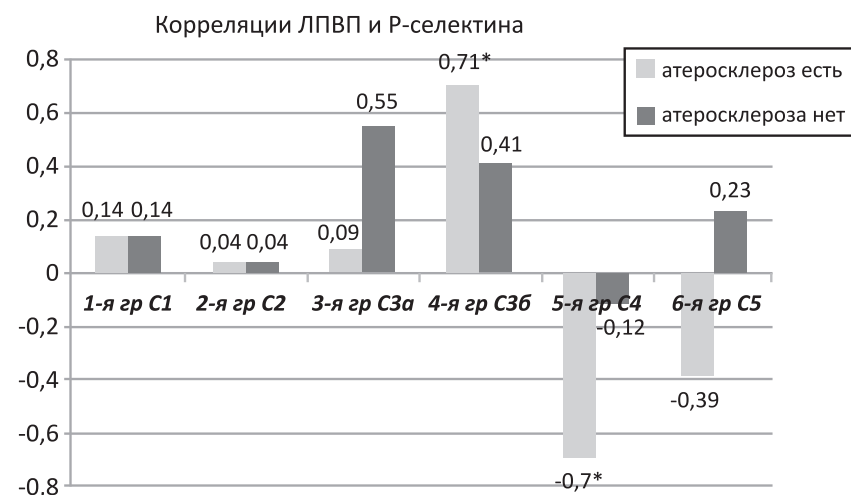


Рисунок 5. Корреляционные взаимосвязи между сыровоточной концентрацией Р-селектина и ЛПВП в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 5. Correlations between serum concentrations of P-selectin and High-density lipoproteins, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

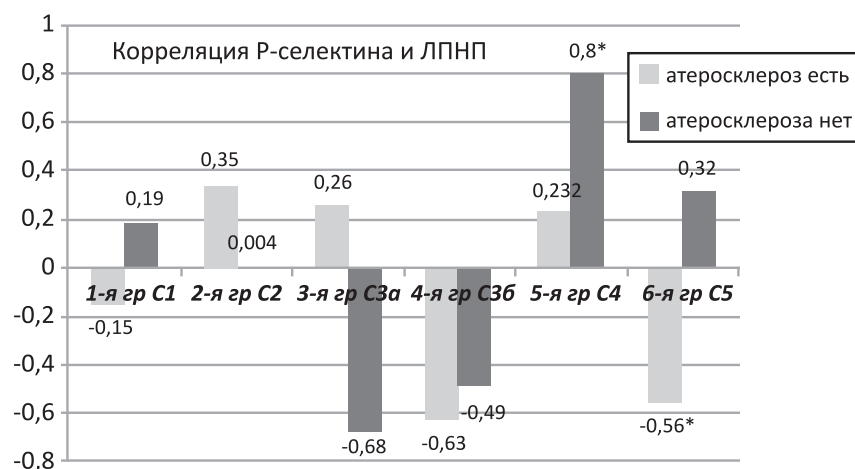


Рисунок 6. Корреляционные взаимосвязи между сыровоточной концентрацией Р-селектина и ЛПНП в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 6. Correlations between serum concentrations of P-selectin and Low-density lipoproteins, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

группами были незначимыми, хотя и статистически значимы по сравнению с группой контроля.

В целом у больных с ХБП с признаками атеросклероза сосудов уровень Р-селектина возрастал в 1,22 раза ($7958,12 \pm 1635,27$ пг/мл, $p < 0,05$) по сравнению с больными без атеросклеротических изменений ($6556,39 \pm 445,75$ пг/мл, $p < 0,05$), но оказался ниже контрольных значений в 1,13 раза.

Далее нами проведен корреляционный анализ между показателями Р-селектина и значениями СКФ при различных стадиях ХБП. Наиболее высокие коэффициенты корреляции отмечены в группе пациентов с атеросклерозом и ХБП C4–5 стадий (рисунок 1).

Учитывая увеличение распространенности клинико-лабораторных проявлений атеросклероза у пожилых, проведен корреляционный анализ между сыровоточной концентрацией Р-селектина и возрастом пациентов (рисунок 6). Наиболее высокий коэффициент корреляции отмечен в группе пациентов с атеросклерозом и ХБП C5 стадии (рисунок 2).

На ранних стадиях ХБП уровень Р-селектина находился в прямопропорциональной зависимости с сыровоточной концентрацией креатинина. Очевидно, что, начиная с ХБП C5 стадии, взаимосвязи из позитивных становятся негативными (рисунок 3).

На рисунке 4–7 представлены корреляционные взаимосвязи Р-селектина с показателями липидного обмена.

Независимо от того, какой именно из показателей липидограммы рассматривать, сохраняется та же тенденция. На начальных этапах развития ХБП взаимосвязи прямые, на более продвинутых они инвертируются.

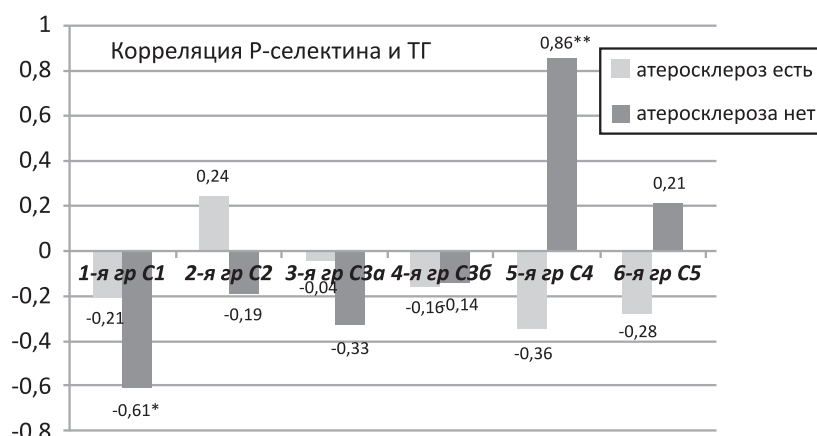


Рисунок 7. Корреляционные взаимосвязи между сывороточной концентрацией Р-селектина и ТГ в зависимости от наличия признаков атеросклероза.

Figure 7. Correlations between serum concentrations of P-selectin and Triglycerides, depending on the presence of signs of atherosclerosis.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что участие Р-селектина в формировании ДЭ следует рассматривать с учетом величины рСКФ. В среднем при ХБП 1С–3А стадии концентрация этой молекулы адгезии повышена в сыворотке крови и это может служить одной из причин развития нарушения баланса продуцируемых эндотелием активных молекул с усилением нескольких процессов [10–12]:

- роллинга и хоминга лейкоцитов;
- лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий;
- продукции вазоконстрикторных сигнальных молекул.

Все эти процессы, несомненно, способствуют увеличению вязкости крови и развитию ДЭ. В этих условиях нарушение соотношений фракций липопротеидов, нередко наблюдаемое уже на начальных стадиях ХБП, может инициировать формирование атеросклеротических бляшек.

Снижение продукции Р-селектина при ХБП С4–С5 стадий может быть обусловлено в первую очередь прогрессированием минерально-костных нарушений. В этом отношении важную роль может играть снижение концентрации кальция в сыворотке крови, а также формирование кальцификации артериального русла, что подтверждается как увеличением скорости пульсовой волны [13], так и увеличением индекса Агатстона, рассчитываемым по результатам компьютерной томографии [14]. Подобные изменения объясняют причину инверсии коэффициентов корреляции между сывороточным уровнем Р-селектина, возрастом, рСКФ, показателями липидограммы.

Наши данные позволяют сделать два предварительных вывода. Первый – увеличение концен-

трации Р-селектина в сыворотке крови может служить показанием для углубленного динамического контроля за показателями коагулограммы и липидограммы. Второй – снижение концентрации Р-селектина в сыворотке крови с высокой вероятностью свидетельствует о неблагоприятных изменениях геометрии артериального русла. В связи с этим необходимо определение скорости пульсовой волны и индекса Агатстона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, роль показателей семейства селектинов в прогнозировании неблагоприятных

исходов многих заболеваний, в том числе почек, до конца не установлена. Нарушения межклеточных взаимодействий, будучи вовлеченными в прогрессирование ХБП, могут оказывать влияние на прогноз заболевания. Одним из наименее изученных вопросов проблемы является определение роли селектинов как предикторов появления признаков ДЭ и атеросклероза, а также неблагоприятных событий заболевания. Выделение маркеров, прогнозирующих развитие неблагоприятного исхода, будет способствовать своевременному проведению профилактических и реабилитационных мероприятий.

Результаты изучения проблемы межклеточных взаимодействий при заболеваниях почек свидетельствуют, что, несмотря на то, что за последние годы накоплен обширный материал, на вопросы «Являются ли нарушения баланса селектинов при патологии почек ключевыми элементами патогенеза и прогноза?», «Могут ли они быть ранними маркерами ДЭ и атеросклеротических изменений?» нет четкого ответа. Противоречивые мнения, существующие в отношении значимости отклонений многих молекул адгезии, являются основанием для рассмотрения новой клинической парадигмы расстройств межклеточных взаимодействий при ХБП.

Вполне очевидно, что модель диагностического процесса у больного с ХБП должна включать не только клинико-лабораторно-инструментальные критерии, но и оценку состояния селектинов, что позволит улучшить качество стратификации пациентов по стадиям заболевания, клиническим формам, степени тяжести, а значит, и риска развития осложнений.

Изучение различных составляющих ЭД, иммунного гомеостаза и установление их взаимосвязи с клиническими особенностями, прогнозом и

результатами нефропротективной терапии будут способствовать пониманию клинического полиморфизма ХБП, что обогатит клиническую практику новыми дифференциально-диагностическими критериями, облегчит своевременную оценку влияния отклонений межклеточного баланса на течение и прогноз заболевания.

Таким образом, активация медиаторов межклеточных взаимодействий в сочетании с изменением функции эндотелия и тромбоцитов под влиянием триггеров воспаления составляет основу развития ЭД как обязательного этапа кардиоренальных взаимоотношений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Levin A, Stenens P, Coresh J et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013; Supplements 3(1):1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
2. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C. Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *J Clin Med* 2020 Jul 23;9(8):2359. doi: 10.3390/jcm9082359
3. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(5):291–305. doi: 10.2165/00129784-200505050-00002
4. Ray A, Maharana KCh, Meenakshi S, Singh S. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sciences Review* 2023;7:100084. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100084>
5. Иванов АН, Норкин ИА, Пучиньян ДМ и др. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки. *Успехи физиологических наук* 2014;45(4):34–49
- Ivanov AN, Norkin IA, Puchinyan DM et al. Endothelial cell adhesion molecules. *Uspehi fiziologicheskikh nauk (Advances in physiological sciences)* 2014;45(4):34–49. (In Russ.)
6. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism* 2005;54(8):1020–1026. doi: 10.1016/j.metabol.2005.03.004
7. Белокопытова ИС, Москалец ОВ, Палеев ФН, Зотова ОВ. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии* 2013;4(12):62–65
- Belokopytova IS, Moskaletz OV, Paleev FN, Zotova OV. The diagnostic value of adhesive molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in ischemic heart disease. *Ateroskleroz i Dislipidemii, The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*, JAD 2013;4(12):62–65. (In Russ.)
8. Романюк СВ. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и уровень sP-Селектина у больных с инфарктом миокарда. *Символ науки* 2017;2(1):174–177
- Romanyuk SV. Lymphocyte-platelet adhesion and sP-Selectin level in patients with myocardial infarction. *Symbol of science* 2017;2(1):174–177. (In Russ.)
9. Петри А, Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Медицина, М., 2015; 216
- Petrie A, Caroline S. Medical Statistics at a Glance. Medicina, M., 2015; 216. (In Russ.)
10. Павлов ОВ, Чепанов СВ, Селютин АВ, Сельков СА. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия: иммунорегляторная роль и патофизиологическое значение. *Медицинская иммунология* 2022;24(5):871–888. doi: 10.15789/1563-0625-PLI-2511
- Pavlov OV, Chepanov SV, Selutin AV, Selkov SA. Platelet-leukocyte interactions: immunoregulatory role and pathophysiological

relevance. *Medical Immunology (Russia)* 2022; 24(5):871–888. doi: 10.15789/1563-0625-PLI-2511

11. Sarakpi T, Mesic A, Speer T. Leukocyte-endothelial interaction in CKD. *Clin Kidney J* 2023 Jun 8;16(11):1845–1860. doi: 10.1093/cjk/sfad135

12. 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 Mar;99(3):335–348. doi: 10.1007/s00109-021-02037-7

13. Lioufas N, Hawley CM, Cameron JD et al. Chronic Kidney Disease and Pulse Wave Velocity: A Narrative Review. *Int J Hypertens* 2019 Feb 17;2019:9189362. doi: 10.1155/2019/9189362

14. Соснина ВС, Симонова ЖГ. Особенности коронарной кальцификации у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики* 2023;4(2):87–94. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-2-87-94>

Sosnina VS, Simonova ZhG. Features of coronary calcification in patients receiving renal replacement therapy with program hemodialysis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice* 2023;4(2):87–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-2-87-94>

Сведения об авторах:

Расулова Хуршидахон Абдубориевна
132000, Республика Узбекистан г.Термез, ул. И.Каримова 64. Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, заместитель директора по науке и инновациям. Тел.: +998 76 223 47 20; E-mail: khurshidakhon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

Ассистент Аббасов Азиз Кабилович
100140, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Богишамол, д. 223. Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа, Тел.: +998 71 262 33 20; E-mail: aziz382@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5098-3509>

About the authors:

Khurshidakhon Abduborievna Rasulova
7865+CCH, 64 I.Karimov St., 132000, Republic of Uzbekistan, Termez, Termez branch of Tashkent Medical Academy, Deputy Director for Science and Innovation. Phone; +998 71 262 33 20; E-mail: khurshidakhon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8600-9732>

Assistant Aziz Kabilovich Abbasov
223 Bogishamol str., Tashkent, Republic of Uzbekistan, 100140, Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Internal Medicine, Nephrology and Hemodialysis, Phone: +998 71 262 33 20; E-mail: aziz382@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5098-3509>

Вклад авторов: Расулова Х.А. – научное руководство; концепция исследования; развитие методологии; написание статьи; итоговые выводы; Аббасов А.К. – участие в разработке и реализации исследований; участие в написании и доработке статьи; итоговые выводы.

Contribution of the authors: Rasulova Kh.A. – scientific management; research concept; methodology development; writing the draft; final conclusions; Abbasov A.K. – participation in development and implementation of studies; participation in writing and follow-on revision of the text; final conclusions.

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

Статья поступила в редакцию 26.10.2023;
одобрена после рецензирования 19.01.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 26.10.2023;
approved after reviewing 19.01.2024;
accepted for publication 27.05.2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

© Н.А. Верлов, В.С. Бурдаков, Л.А. Иванова, И.А. Кулаков, А.А. Богданов, В.Л. Эмануэль, 2024
УДК [616.61/.63-092 : 616.6 : 579.22]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-85-93

EDN: PRGIJT

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ МОЧЕВОГО ТРАКТА И ПРОТЕОМА МОЧИ В ПАТОГЕНЕЗЕ УРОЛИТИАЗА

*Николай Александрович Верлов^{1,✉}, Владимир Станиславович Бурдаков²,
Любовь Алексеевна Иванова³, Игнатий Анатольевич Кулаков⁴,
Алексей Александрович Богданов⁵, Владимир Леонидович Эмануэль⁶*

^{1,2,3,4} Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Гатчина, Россия;

⁵ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ кафедра клинической лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

¹ verlov_na@pnpi.nrcki.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701>

² burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6025-7367>

³ ivanova_la@pnpi.nrcki.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3341-4344>

⁴ kulakov_ia@pnpi.nrcki.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5952-4773>

⁵ bogdanov_aa@zdrav.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7887-4635>

⁶ Emanuel V.L., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

РЕФЕРАТ

Патогенетический подход к метафилактике уролитиаза повсеместно является социально-значимой проблемой здравоохранения ввиду роста заболеваемости и особенно его рецидивирующего течения, несмотря на достижения фармакотерапии и применение литотрипсии. Патологический кристаллогенез рассматривается как следствие превышения порога растворимости ряда минеральных компонентов мочи, с одной стороны, и как следствие посттрансляционных дефектов основного протеома мочеобразования – уромодулина (UMOD), демонстрирующего у здоровых саногенетическую систему обеспечения стабильности биофизического гомеостаза: коллоидных свойств мочи. Однако, кроме этого, UMOD, связывая маннозо-зависимые пили инфекционных агентов, блокирует контакт бактерий с уротелиоцитами, притом что инфицирование мочевого тракта является известным фактором уролитиаза. Путем моделирования мочи у здоровых лиц соинкубацией с бактериями *E. coli* продемонстрировано снижение концентрации полимеризованного уромодулина в моче, как фактор увеличения риска образования кристаллов оксалата кальция.

Ключевые слова: уролитиаз, биокристалломикс, протеом, уромодулин, биофизический гомеостаз, коллоидные свойства мочи, *E. coli*, оксалат кальция

Для цитирования: Верлов Н.А., Бурдаков В.С., Иванова Л.А., Кулаков И.А., Богданов А.А., Эмануэль В.Л. Роль микробиоты мочевого тракта и протеома мочи в патогенезе уролитиаза. *Нефрология* 2024;28 (2):85-93. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-85-93. EDN: PRGIJT

ROLE OF URINARY TRACT MICROBIOTA AND URINE PROTEOME IN UROLITHIASIS PATHOGENESIS

*Nikolay A. Verlov^{1,✉}, Vladimir S. Burdakov², Lyubov A. Ivanova³, Ignatyi A. Kulakov⁴,
Aleksey A. Bogdanov⁵, Vladimir L. Emanuel⁶*

^{1,2,3,4} Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia;

⁵ Napalkov State Budgetary Healthcare Institution «Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological)», Saint-Petersburg, Russia;

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

¹ verlov_na@pnpi.nrcki.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701>

² burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6025-7367>

³ ivanova_la@pnpi.nrcki.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3341-4344>

⁴ kulakov_ia@pnpi.nrcki.ru, <https://orcid.org/0009-0003-5952-4773>

⁵ bogdanov_aa@zdrav.spb.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7887-4635>

⁶ Emanuel V.L., <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

ABSTRACT

The pathogenetic approach to the metaphylaxis of urolithiasis is universally a socially significant health problem due to the increase in morbidity and, especially, its recurrent course, despite the achievements of pharmacotherapy and the use of lithotripsy. Pathological crystallogenesis is considered as a consequence of exceeding the solubility threshold of a number of mineral components of urine, on the one hand, and as a consequence of posttranslational defects of the main proteome of urination - uromodulin (UMOD), demonstrating in healthy people a sanogenetic system for ensuring the stability of biophysical homeostasis: colloidal properties of urine. However, in addition, UMOD, by binding mannose-dependent pills of infectious agents, blocks the contact of bacteria with urotheliocytes, despite the fact that infection of the urinary tract is a known factor of urolithiasis. By modeling the urine of healthy individuals by coinubation with *E. coli* bacteria, a decrease in the concentration of polymerized uromodulin in urine was demonstrated as a factor in increasing the risk of formation of calcium oxalate crystals.

Keywords: urolithiasis, biocrystallomics, proteome, uromodulin, biophysical homeostasis, urine colloidal properties, *E. coli*, calcium oxalate

For citation: Verlov N.A., Burdakov V.S., Ivanova L.A., I.A. Kulakov I.A., Bogdanov A.A., Emanuel V.L. Role of urinary tract microbiota and urine proteome in urolithiasis pathogenesis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):85-93. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-85-93. EDN: PRGIJT

ВВЕДЕНИЕ

Уролителиаз является важной клинической проблемой как у взрослых, так и у детей. У каждого десятого человека в течение жизни происходит манифестация мочекаменной болезни [1], однако, механизмы, ответственные за образование мочевых камней, остаются в значительной степени неизученными. Принято считать, что необходимым и достаточным условием образования камней в моче является перенасыщение, процесс, при котором концентрация веществ в моче, таких как кальций и оксалаты, превышает пределы их растворимости [2]. Вместе с тем, нельзя не отметить, что химический состав мочи у лиц с уролителиазом и без него значительно пересекается [3]. Кроме того, при перенасыщении мочи оксалатом кальция в тесте на чувствительность к оксалату показана склонность к образованию камней у пациентов с рецидивирующим уролителиазом в сравнении со здоровыми добровольцами, при схожем химическом составе мочи [4]. Несмотря на то, что перенасыщенная моча сама по себе является фактором риска, одного этого условия недостаточно для формирования камней, так увеличение потребления жидкости и цитратных солей для снижения перенасыщения мочи оксалат кальция (CaOx) лишь умеренно снижает частоту рецидивов [5].

Магниево-аммонийфосфатные (струвитные) камни (скопление бактерий, кристаллов и белковой матрицы) образуются в результате инфекции мочевыводящих путей бактериями, продуцирующими уреазу [6]. При этом струвиты составляют лишь 4% мочевых камней, тогда как (CaOx) обнаруживается более чем в 60% случаев [7]. Бактерии способствуют образованию струвитных камней в моче, при этом роль бактерий в развитии более распространенных камней из CaOx и фосфата кальция менее изучена. Ряд наблюдений указывают на возможную связь между мочевыми

камнями и бактериями. Так, например, отмечается высокая частота инфекций мочевыводящих путей у пациентов с уролителиазом и многочисленные случаи положительных посевов конкрементов камней, в том числе состоящих из CaOx [8, 9]. Первоначальное изучение механизмов, лежащих в основе этой связи, указывает на то, что бактерии избирательно агрегируют в кристаллы, и их присутствие связано с усиленным слипанием кристаллов, стимулирующим встраивание белков в матрицу камней.

Цель работы. В настоящем исследовании мы выдвигаем концепцию относительно роли бактериальной инфекции мочевыводящих путей (на примере *E.coli*) в патогенезе оксалатного уролителиаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на образцах мочи, полученных от здоровых добровольцев ($n = 33$). Для анализа брали утреннюю мочу в объеме 50 мл, взятие проводили в стерильную ёмкость без использования консервантов и заморозки, время хранения до анализа составляло не более 3 ч. Образец нативной мочи от каждого из добровольцев разделяли на две части. Первую часть – нативную мочу – анализировали без предварительных манипуляций. Ко второй части добавляли 10^{10} клеток *E.coli* на 10 мл образца мочи и проводили соинкубацию в течение 5 мин при интенсивном перемешивании, после чего центрифугировали (2000 об/мин, 10 мин) и отбирали супернатант. Осадок, содержащий бактерии и белковую компоненту мочи, отбирали для анализа методом электрофореза. Супернатант фильтровали через мембрану с размером пор 0,22 мкм для удаления бактериальной компоненты и передавали для дальнейшего анализа.

При инкубации образца мочи в присутствии

E.coli использовали штамм DH5α («ThermoFisher Scientific», Массачусетс, США). Культуру клеток поддерживали на среде LB (пептон 10 г/л, дрожжевой экстракт 5 г/л и NaCl 10 г/л), содержащей 1 % агара. Для использования в эксперименте культура наращивалась в жидкой среде LB в течение ночи при температуре 37 °С и встряхивании со скоростью 110 об/мин. Перед соинкубацией клетки подвергали двукратной отмывке от среды посредством центрифугирования (центрифуга «ELMI», 2000 об./мин, 10 мин) и замены супернатанта на 0,9 % р-р хлорида натрия.

Определение массовой концентрации катионов и анионов в моче и сыворотке крови проводили методом капиллярного электрофореза («КАПЕЛЬ-105М», «Люмэкс», Россия). Образцы анализа центрифугировали в течение 5 мин при 1800xg, после чего отбирали супернатант и разбавляли его в 250 раз. В образцах сыворотки мочи проводили измерение массовой концентрации катионов аммония, калия, натрия и кальция.

Концентрацию общего белка в образцах мочи определяли колориметрическим методом по Бредфорду («Bradford protein assay», «BioRad», США) [10]. В одноразовых оптических кюветах смешивали 900 мкл раствора Бредфорда и 100 мкл исследуемого образца, перемешивали 5 мин, после чего проводили измерение поглощения на длине волны 595 нм («NanoPhotometer Implen P330», «Implen», Германия). Концентрацию белка рассчитывали с помощью калибровочной кривой, построенной для известных концентраций человеческого сывороточного альбумина.

Концентрацию альбумина в моче определяли с использованием набора реагентов «Альбумин-Вет» («Вектор БЕСТ», Россия). К 500 мкл раствора бромкрезолового зеленого добавляли 20 мкл образца, полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и проводили измерение интенсивности окраски комплекса на длине волны 628 нм («NanoPhotometer Implen P330», «Implen», Германия).

Концентрацию кальция определяли колориметрическим методом с использованием набора реагентов «Кальций-Ново» («Вектор БЕСТ», Россия). В пробирке типа «Эппендорф» смешивали 500 мкл реагента, содержащего арсеназо III, и 5 мкл исследуемого образца, перемешивали и через 5 мин, проводили измерение величины оптической плотности на длине волны 630 нм. Концентрацию кальция рассчитывали с использованием калибровочной кривой для различных разведений входящего в набор раствора калибратора.

Концентрацию уромодулина в образцах измеряли иммуноферментным методом с исполь-

зованием набора «Human Uromodulin ELISA kit» («BioVendor», Чехия). Для анализа использовали процедуру с применением буфера «TEA» (сокр. «Triton, EDTA, Alkaline»). Для приготовления буфера «TEA» использовали 0.5 % Triton X-100 и 20 mM EDTA, полученную смесь титровали 40 % NaOH до pH 7,5 [11]. Образец мочи разбавляли в 2000 раз буфером «TEA» и наносили на 96-луночный планшет набора, инкубировали 1 ч, вносили антиглобулиновый конъюгат и субстрат, сигнал детектировали на планшетном сканере («EnSpire Multilabel Plate Reader», «PerkinElmer», США) в режиме измерения оптической плотности при длине волны 550 нм. Концентрацию уромодулина из величины поглощения рассчитывали с помощью калибровочной кривой, построенной для входящего в набор калибровочного образца.

Для визуализации и сравнения вклада различных белковых компонент мочи, отличающихся молекулярной массой, была проведена процедура гель-электрофореза в денатурирующих условиях. Сначала образцы мочи подвергли процедуре диализа против воды в мешках с размером пор, соответствующим пропусканию молекул с массой 14 КДа для очистки образца от солей и мочевины. Затем образцы концентрировали с использованием вакуумного концентратора («Eppendorf Concentator plus complete system», «Eppendorf», Германия) в 10 раз. Одномерный электрофорез препаратов проводили в присутствии SDS с концентрацией полиакриламида 10 % в разделяющем геле и 5 % в концентрирующем геле. Анализируемые образцы помещали в стандартный буфер для нанесения (0,065 М Трис, pH 6,8, 2 % SDS, 1 % ДТТ, 10 % глицерина, 0,01 % бромфенолового синего) и прогревали на кипящей водяной бане в течение 2 мин, после чего наносили 10 мкл образца на дорожку. Разделение проводили в камере для вертикального гель-электрофореза («MidiPage», «Cleaver Scientific», Великобритания) при постоянной мощности 3 Вт на гель с использованием блока питания («PowerPacHC», «BioRad», США). Окрашивание геля проводили коллоидным серебром [12] и фотографировали с помощью системы для гель-документирования («Biorad GelDoc», «Biorad», США).

Тест на стабильность коллоида мочи являлся аналогом Боннского индекса оценки риска («Bonn Risk Index», BRI) [13, 14]. К образцу мочи добавляли 3,3 % раствор NH₄Ox так, чтобы итоговая концентрация оксалата составила 1 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,25 мг/мл и 0,125 мг/мл. После добавления оксалата аммония проводили сканирование в оптическом планшете в планшетном сканере

(«EnSpire Multilabel Plate Reader», «PerkinElmer», США) в течение 40 мин (измерение раз в 30 с). Также полуколичественный аналог теста проводили с использованием микроскопии на системе визуализации «EVOS FL Auto», анализ проводился при добавлении к 300 мкл образца мочи в лунку 96-луночного планшета раствора NH_4Ox до конечной концентрации 0,5 мг/мл, после чего 1 раз в 30 сек в течение 40 мин фотографировали осадок на дне лунки планшета с образцом.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного обеспечения «R language» в среде «RStudio». Для оценки пропорциональной изменчивости выборки использовали коэффициент корреляции Пирсона (r -Пирсона). Для сравнения выборок использовали ранговый суммарный тест Вилкоксона, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался как p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные измерения pH, плотности, концентрации катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и NH_4^+ для образцов нативной мочи и образцов мочи после соинкубации с *E.coli* представлены в таблице 1. Показано, что соинкубация в присутствии *E.coli* не оказывает влияния на оцениваемые параметры.

Данные измерения pH, плотности мочи, концентрации катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} образцов мочи (методом капиллярного электрофореза)

Measurement data of pH, urine density, concentration of Na^+ , K^+ , Ca^{2+} cations of urine samples (by capillary electrophoresis)

Показатель	Нативная моча n = 13 (95% CI)	Соинкубация <i>E.coli</i> n = 13 (95% CI)	p-value
Плотность, г/см ³	1,016 (1,014, 1,017)	1,019 (1,016, 1,021)	0,093
pH, ед.	7,10 (6,43, 7,11)	6,89 (6,45, 7,20)	0,7
Проводимость, мкСм	9,65 (7,34, 12,17)	9,53 (7,30, 12,43)	>0,9
Концентрация Na^+ , мг/мл	5,534 (5,057, 5,727)	5,505 (5,063, 5,896)	0,9
Концентрация K^+ , мг/мл	2,441 (2,435, 2,456)	2,484 (2,431, 2,540)	0,4
Концентрация Ca^{2+} , мг/мл	110 (94, 112)	96 (86, 97)	0,027
Концентрация NH_4^+ , мг/мл	0,61 (0,47, 0,76)	0,61 (0,50, 0,72)	0,6

Таблица 1 / Table 1

Данные биохимического анализа, измерения концентрации общего белка (по Бредфорду) и концентрации уромодулина

Data from biochemical analysis, measurements of total protein concentration (according to Bradford) and uromodulin concentration

Показатель	Нативная моча n = 13 (95% CI)	Соинкубация <i>E.coli</i> n = 13 (95% CI)	p-value
Альбумин, мкг/мл	43 (35, 49)	43 (38, 53)	0,6
Концентрация Ca^{2+} , ммоль/мл	1,95 (1,76, 1,98)	1,79 (1,66, 1,80)	0,022
Общий белок, мкг/мл	99 (83, 107)	64 (50, 80)	<0,001
Уромодулин, мкг/мл	55 (46, 57)	26 (15, 32)	<0,001

Таблица 2 / Table 2

Измерение концентрации кальция проводили также биохимическим методом, полученные данные показали хорошую сходимость с данными, полученными методом капиллярного электрофореза (таблица 2).

Концентрация общего белка (по Бредфорду) после соинкубации с бактериями снижалась почти на 40 % относительно исходных образцов (см. таблицу 2). Наблюдаемая динамика концентрации общего белка на фоне отсутствия достоверных изменений в концентрации альбумина хорошо соотносится с динамикой концентрации уромодулина. Как указывали ранее, уромодулин обладает высоким сродством к пилиям 1-го типа *E.coli*, что приводит к тому, что он частично осаждается с бактериями. При анализе осадка после центрифугирования можно отметить, что осадок в образце с мочой существенно превосходит по объему осадок, полученный от такого же количества бактерий при их центрифугировании в физиологическом растворе (рисунок 1). Уменьшение концентрации уромодулина и, как следствие, общего белка после соинкубации с бактериями носит достоверный характер ($p < 0,001$).

Данные электрофоретического разделения белка в образцах нативной мочи, супернатанта и осадка после соинкубации с бактериями, приведены на рисунке 2. В нативной моче (см. рисунок 2, дорожки 2,9) хорошо заметны две полосы в области 67 и 105 кДа, соответствующие альбумину и мономеру уромодулина [15]. В моче после соинкубации с бактериями полоса 105 кДа не детектируется или детектируется слабо (см. рисунок 2, дорожки 3,8). В геле осадка (см. рисунок 2, дорожки 4,7) после соинкубации и центрифугирования полоса 67 кДа, соответствующая альбумину, практически не детектируется, при этом полоса 105 кДа, соответствующая уромодулину, хорошо детектируется. В геле осадка также хорошо детектируются белки, соответствующие образцу *E.coli* (см. рисунок 2, дорожки 5,6).

Для проведения теста на стабильность коллоида (аналога «Bonn Risk Index», BRI) образцы нативной мочи и мочи после соинкубации раскапывали по 200 мкл в лунки 96-луночного

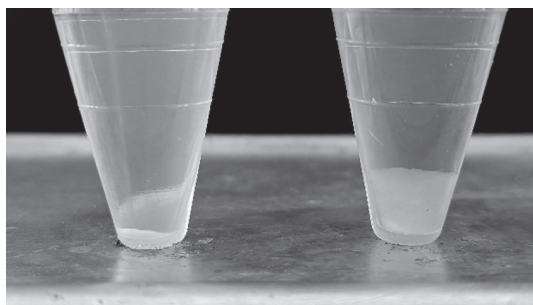


Рисунок 1. Осадок бактерий *E. coli* (10^{10} клеток) после осаждения при центрифугировании в 0,9% р-р хлорида натрия (слева) и образце мочи (соинкубация в течение 5 мин с *E. coli*, справа).

Figure 1. Sediment of *E. coli* bacteria (10^{10} cells) after precipitation during centrifugation in saline solution (left) and in a urine sample (incubation for 5 minutes with *E. coli*, right).

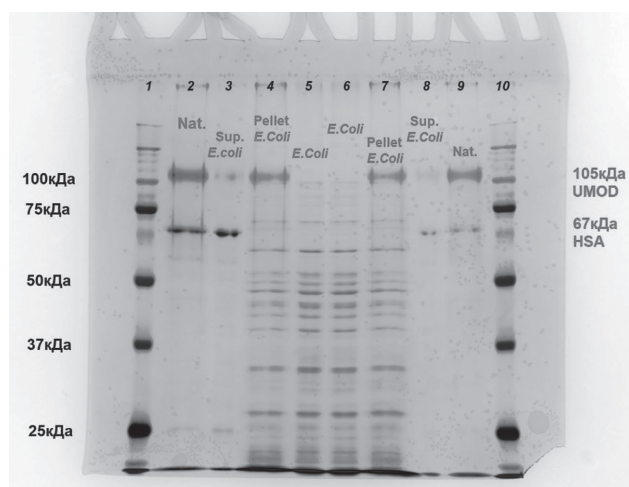


Рисунок 2. Электрофорез белков мочи. 1, 10 – маркер молекулярной массы; 2, 9 – образец нативной мочи; 3, 8 – супернатант после соинкубации с *E. coli*; 4, 7 – гель - осадок после соинкубации с *E. coli*; 5, 6 – бактерии *E. coli*.

Figure 2. Electrophoresis of urine proteins. 1, 10 is a marker of molecular weight; 2, 9 is a sample of native urine; 3, 8 is a supernatant after incubation with *E. coli*; 4, 7 is a gel precipitate after incubation with *E. coli*; 5, 6 is *E. coli* bacteria.

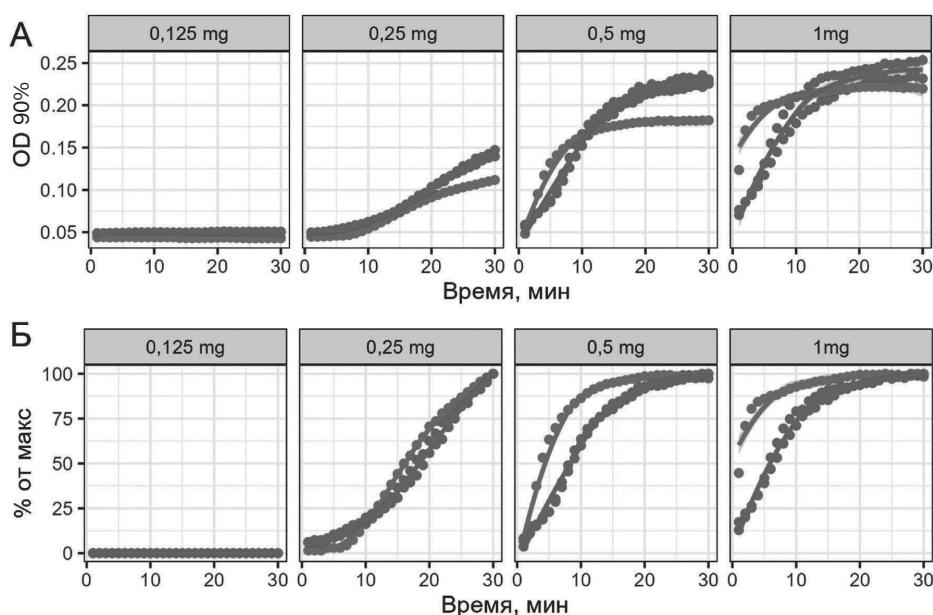


Рисунок 3. Динамика изменения оптической плотности образца нативной мочи (зеленый) и мочи после соинкубации с *E. coli*. А – в единицах оптической плотности; Б – в процентах от максимальной величины оптической плотности ($100\% \cdot OD_n / OD_{max}$).
Figure 3. Dynamics of changes in the optical density of a sample of native urine (green) and urine after incubation with *E. coli*. A is in units of optical density. B – as a percentage of the maximum optical density ($100\% \cdot OD_n / OD_{max}$).

планшета и титровали оксалатом аммония до конечной концентрации 0,125 мг/мл, 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл и 1 мг/мл. После чего проводили измерение на планшетном ридере с частотой кадров 3 кадра в 1 мин. Типичные кривые, отражающие динамику изменения поглощения в течение времени приведены на рисунке 3. Изменение поглощения связано с образованием нерастворимого осадка оксалата кальция. Можно отметить, что при концентрации NH_4Ox 0,125 мг/мл не наблюдалось изменения оптической плотности (OD) относительно исходной величины. При концентрации NH_4Ox 0,25 мг/мл после 10 мин наблюдается увеличение OD образца, однако, за 40 мин, в течение которых проводили измерение, кривая роста не успела выйти на плато. В случае, когда концентрация оксалата аммония составляла 0,5 или 1 мг/мл отмечалась динамика роста с выходом на плато относительно постоянных значений величины OD. Наиболее информативной была кривая, соответствующая концентрации 0,5 мг/мл, так как при интервале наблюдения 45 мин удавалось зафиксировать начало роста и последующий её выход на плато насыщения.

Количественная характеристика полученных данных кривых изменения OD в образцах до и после соинкубации с *E. coli* проводилась по схеме, представленной на рисунке 4. По оси ординат проводили линию, соответствующую $OD_{90\%} = 0,9OD_{max}$. От пересечения линии $OD_{90\%}$ с кривой изменения OD во времени опускали проекцию на ось абсцисс и определяли время. На рисунке 4 для концентрации оксалата аммония 1 мг/мл время насыщения (соответствующее $OD_{90\%}$) образца нативной мочи составляло 15,5 мин, тогда как для образца мочи после соинкубации с *E. coli* $t=7,5$ мин. Для кон-

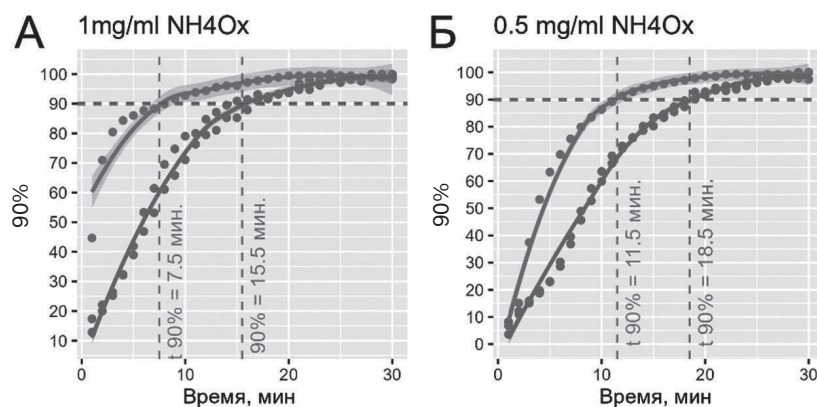


Рисунок 4. Анализ кривых изменения OD на фоне добавления NH_4Ox в концентрации 1 мг/мл (А) и 0,5 мг/мл (Б).
Figure 4. Analysis of OD curves against the background of NH_4Ox addition at concentrations of 1 mg/ml (A) and 0.5 mg/ml (B).

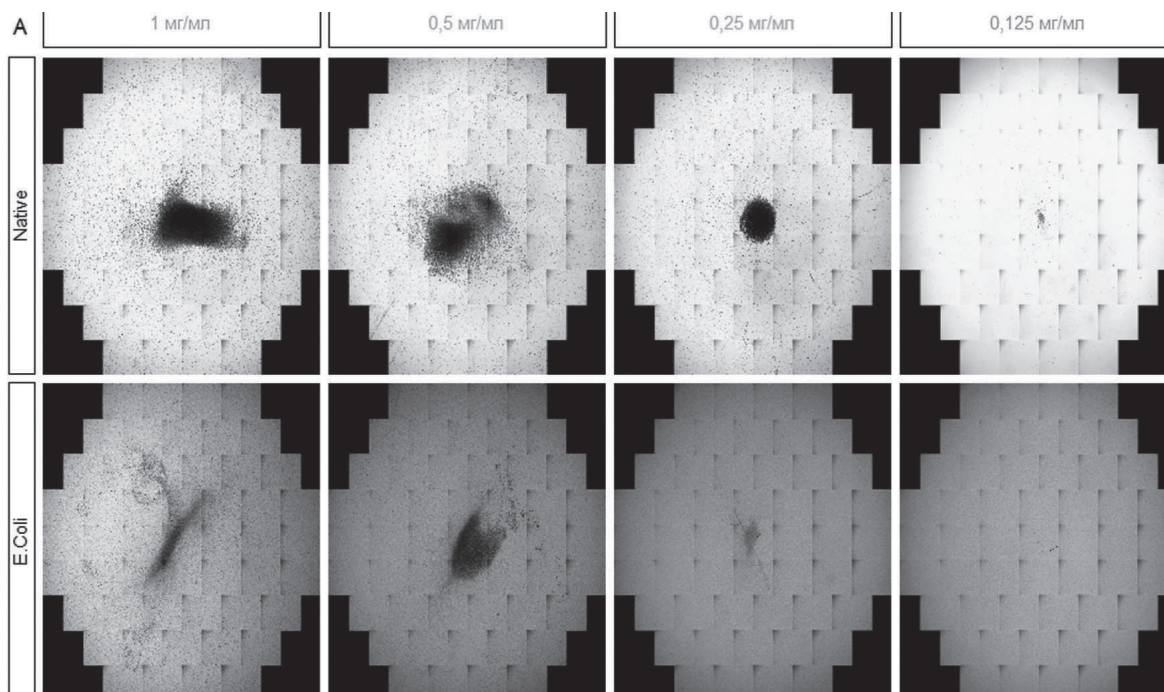


Рисунок 5. Микроскопия осадка образца нативной мочи (Native) и образца мочи после соинкубации с *E. coli* при добавлении различных объемов оксалата аммония (до конечной концентрации 1 мг/мл, 0,5 мг/мл, 0,25 мг/мл и 0,125 мг/мл).
Figure 5. Microscopy of the sediment of a native urine sample and a urine sample after co-incubation with *E. coli* with the addition of various volumes of ammonium oxalate (up to a final concentration of 1 mg/ml, 0.5 mg/ml, 0.25 mg/ml and 0.125 mg/ml).

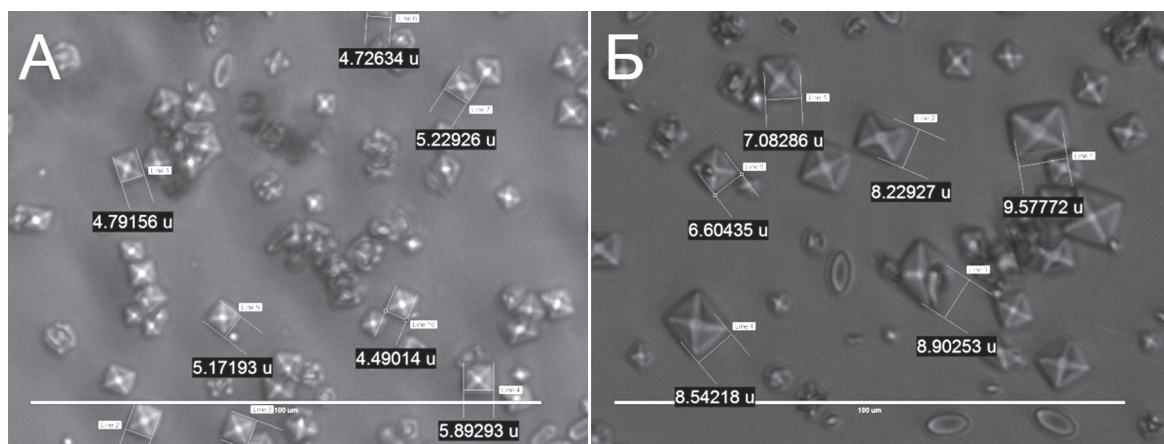


Рисунок 6. Микроскопия осадка образца нативной мочи и образца мочи, после соинкубации с *E. coli*, после добавления NH_4Ox до конечной концентрации 0,5 мг/мл (через 1 ч после добавления).
Figure 6. Microscopy of the sediment of a native urine sample and a urine sample, after incubation with *E. coli*, after addition of NH_4Ox to a final concentration of 0.5 mg/ml (1 hour after addition).

Таблица 3 / Table 3

Время, соответствующее OD90% для образцов нативной мочи и образцов мочи, после соинкубации с *E. coli*
The time corresponding to OD 90% for native urine samples and urine samples after incubation with *E. coli*

	Нативная моча N = 13 (95% CI)	Соинкубация <i>E. coli</i> N = 13 (95% CI)	p-value
NH ₄ Ox 1 мг/мл	12.30 (10.20, 12.60)	4.50 (3.90, 4.90)	<0.001
NH ₄ Ox 0,5 мг/мл	17.6 (16.2, 19.4)	8.4 (7.9, 9.8)	<0.001

центрации оксалата аммония 0,5 мг/мл время составляло 18,5 и 11,5 мин для образца нативной и соинкубированной мочи соответственно.

Обобщённые данные для исследованных образцов представлены в таблице 3. Во всех случаях можно отметить, что время насыщения OD_{90%} меньше для образцов мочи после соинкубации с *E. coli*, также для кривых роста OD характерен больший наклон. Уменьшение времени достижения OD_{90%} после соинкубации с *E. coli* носит достоверный характер при концентрации NH₄Ox 1 и 0,5 мг/мл. Уменьшение времени говорит о том, что система стабилизации коллоида мочи обладает меньшей способностью к ингибированию кристаллогенеза и более склонная к образования нерастворимого осадка оксалата кальция в аналогичных условиях индукции кристаллогенеза. Так как бактериальная составляющая удалена из образца мочи, мы связываем уменьшение стабильности коллоида с уменьшением концентрации уромодулина в образце.

Данные микроскопии осадка представлены на рисунке 5. Можно отметить, что количество осадка пропорционально количеству оксалата аммония, добавленному к каждому из образцов, что хорошо соотносится с количеством кальция в образцах от 1,5 ммоль/л и больше. Также совокупное количество осадка и, с некоторой поправкой, OD образца в лунке планшета сопоставимы для одинаковых концентраций оксалата аммония в образцах нативной и соинкубированной мочи. Отличие между образцом мочи, соинкубированным с бактериями, и образцом нативной мочи состоит, на наш взгляд, в том, что осадок образца нативной мочи локализован, преимущественно, по центру лунки, тогда как осадок мочи, соинкубированной с *E. coli*, более равномерно распределен по дну лунки, что свидетельствует о большей подвижности и меньшей адгезии осадка в первом случае. При промывке лунки водой можно отметить, что осадок в образце нативной мочи практически не остается на дне лунки, что также говорит о его низкой адгезии к ее поверхности. Осадок образца

мочи, соинкубированного с бактериями, напротив, не удаляется при промывке, для его удаления с поверхности дна лунки планшета требуется механическое воздействие.

Помимо того, что осадок образца, соинкубированного с бактериями, обладает большей адгезией к дну лунки планшета, микроскопический анализ осадка

(рисунок 6) указывает на то, что размер образовавшихся кристаллов оксалата кальция почти в 2 раза превосходит размер кристаллов, обнаруженных в осадке нативной мочи при добавлении идентичного количества оксалата аммония [линейный размер в нативном образце – 5,2 (4,1, 6,8), в образце после соинкубации – 8,4 (6,2, 9,2), мкм, Median (IQR)].

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение стабильности коллоида мочи после соинкубации с бактериями в течение непродолжительного времени служит убедительным доказательством связи уропатогенных микроорганизмов с процессом камнеобразования в моче. Как уже обсуждали во введении, проблема кристаллогенеза в моче касается парадоксальных, с точки зрения биоминерализации в бактериальных системах, условий. Так образование кристаллов оксалата кальция происходит в диапазоне pH от 4 до 5,5 с участием уреазанегативных бактерий, не демонстрирующих склонности к образованию нерастворимого минерального осадка в системах *in vitro*. Вместе с тем, эпидемиологические данные, касающиеся мочекаменной болезни, указывают на связь с наличием именно этой группы бактерий, среди которых наиболее часто встречается *E. coli*. До настоящего времени механизмы увеличения риска образования нерастворимых конкрементов в моче остаются неизученными. Выявленная в нашей работе связь между изменением концентрации полимеризованного уромодулина в моче на фоне соинкубации с бактериями *E. coli* и увеличением риска образования кристаллов оксалата кальция при проведении теста на стабильность коллоида носит фундаментальный характер. Полученные данные хорошо соотносятся с исследованиями, посвященными структуре полимеров уромодулина и его взаимодействию с бактериальными пиллями. Уменьшение концентрации уромодулина приводит к снижению стабильности коллоида и образованию кристаллов, прежде всего, за счет уменьшения времени, необходимого

для их образования. Также в образцах мочи, соинкубированных с *E.coli*, отмечена тенденция увеличения размера кристаллов почти в 2 раза, при этом осадок характеризуется повышенной адгезией к поверхности дна лунки планшета. Осадок нормальной мочи более подвижен, в нем обильно представлена белковая компонента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенез уролитиаза, ассоциированного с уропатогенными бактериями, имеет однозначную связь с изменением концентрации свободного полимеризованного уромодулина в моче.

Мы считаем, что стабильность мочи следует рассматривать не только как способность коллоида полностью ингибировать процесс образования первичных микрокристаллов, но и как увеличение длительности процесса образования нерастворимого осадка – достаточно крупных конкрементов, неспособных к естественной экскреции с током мочи из-за их размеров или адгезии с поверхностью эпителия, выстилающего мочеточники или мочевого пузыря. Наличие уромодулина в контексте ионного состава мочи, концентрации ионов натрия, калия и кальция и потенциальных индукторов кристаллогенеза, например, оксалатов, определяет стабильность коллоида и его способность противостоять образованию невыводимых конкрементов в интервалах времени между естественным удалением мочи из организма.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Pak CY. Kidney stones. *Lancet* 1998;351(9118):1797–1801. doi:10.1016/S0140-6736(98)01295-1
2. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992;327(16):1141–1152. doi:10.1056/NEJM199210153271607
3. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four-hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001;59(6):2290–2298. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00746.x
4. Borghi L, Guerra A, Meschi T et al. Relationship between supersaturation and calcium oxalate crystallization in normals and idiopathic calcium oxalate stone formers. *Kidney Int* 1999;55(3):1041–1050. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.0550031041.x
5. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155(3):839–843
6. Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones-pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol* 2014;11(6):333–341. doi:10.1038/nrur.2014.99
7. Pak CY, Poindexter JR, Adams-Huet B, Pearle MS. Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities. *Am J Med* 2003;115(1):26–32. doi:10.1016/s0002-9343(03)00201-8
8. Thompson RB, Stamey TA. Bacteriology of infected stones. *Urology* 1973;2(6):627–633. doi:10.1016/0090-4295(73)90323-3
9. Tavichakorntrakool R, Prasongwattana V, Sungkeeree S, et al. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2012;27(11):4125–4130. doi:10.1093/ndt/gfs057
10. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248–254. doi:10.1006/abio.1976.9999
11. Kobayashi K, Fukuoka S. Conditions for solubilization of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in human urine and establishment of a sensitive and accurate enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. *Arch Biochem Biophys* 2001;388(1):113–120. doi:10.1006/abbi.2000.2265
12. Chevallet M, Luche S, Rabilloud T. Silver staining of proteins in polyacrylamide gels. *Nat Protoc* 2006;1(4):1852–1858. doi:10.1038/nprot.2006.288
13. Porowski T, Zoch-Zwierz W, Wasilewska A, Spotyk A, Konstantynowicz J. Normative data on the Bonn Risk Index for calcium oxalate crystallization in healthy children. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2007;22(4):514–520. doi:10.1007/s00467-006-0383-0
14. Laube N, Schneider A, Hesse A. A new approach to calculate the risk of calcium oxalate crystallization from unprepared native urine. *Urol Res* 2000;28(4):274–280. doi:10.1007/s002400000124
15. Schaeffer C, Santambrogio S, Perucca S, Casari G, Rampoldi L. Analysis of uromodulin polymerization provides new insights into the mechanisms regulating ZP domain-mediated protein assembly. *Mol Biol Cell* 2009;20(2):589–599. doi:10.1091/mbc.e08-08-0876

Финансирование: работа выполнена в рамках государственного задания по теме: «Изучение молекулярных и клеточных компонентов патогенеза социально-значимых заболеваний для разработки методов ранней диагностики и лечения.» (регистрационный номер №121060200125-2).

Financial support: supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. № 121060200127-6).

Сведения об авторах:

Верлов Николай Александрович, канд. биол. наук
188300, Россия, г. Гатчина, Ленинградская обл., мкр. Орлова Роша д. 1, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, заведующий Ресурсным центром ОМРБ. Тел.: +7(813-71)4-60-93; verlov_na@pnpi.nrcki.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701>

Бурдаков Владимир Станиславович
188300, Россия, г. Гатчина, Ленинградская обл., мкр. Орлова Роша д. 1, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, младший научный сотрудник. Тел.: +7(813-71)4-60-93; E-mail: burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6025-7367>

Иванова Любовь Алексеевна,
188300, Россия, г. Гатчина, Ленинградская обл., мкр. Орлова Роша д. 1, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, младший научный сотрудник. Тел.: +7(813-71)4-60-93; E-mail: ivanova_la@pnpi.nrcki.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3341-4344>

Кулаков Игнатий Анатольевич
188300, Россия, г. Гатчина, Ленинградская обл., мкр. Орлова Роша д. 1, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, старший лаборант. Тел.: +7(813-71)4-60-93; E-mail: kulakov_ia@pnpi.nrcki.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5952-4773>

Богданов Алексей Александрович
197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д. 68а. ГБУЗ
«Санкт-Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи (он-
кологический) имени Н.П. Напалкова». E-mail: bogdanov_aa@
zdrav.spb.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7887-4635>

Проф. Эмануэль Владимир Леонидович, д-р мед. наук
197022, Санкт-Петербург. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, кафедра кли-
нической лабораторной диагностики. Тел.: (812) 338 6611;
E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

About the authors:

Nikolay A. Verlov, Ph.D.

Affiliations: 188300, Russia, Leningradskaya oblast, Gatchina 1,
mkr. Orlova roshcha, Petersburg Nuclear Physics Institute named
by B.P.Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», Head of Re-
source Center of the Molecular and Radiation Biophysics Division.
Phone: +7(813-71)4-60-93; E-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701>

Vladimir S. Burdakov

Affiliations: 188300, Russia, Leningradskaya oblast, Gatchina 1,
mkr. Orlova roshcha, Petersburg Nuclear Physics Institute named
by B.P.Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», staff scien-
tist of the Molecular and Radiation Biophysics Division. Phone:
+7(813-71)4-60-93; E-mail: burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru. ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-6025-7367>

Lyubov A. Ivanova

Affiliations: 188300, Russia, Leningradskaya oblast, Gatchina 1,
mkr. Orlova roshcha, Petersburg Nuclear Physics Institute named
by B.P.Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», staff scien-
tist of the Molecular and Radiation Biophysics Division. Phone:
+7(813-71)4-60-93; E-mail: ivanova_la@pnpi.nrcki.ru. ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-3341-4344>

Ignatiy A. Kulakov

Affiliations: 188300, Russia, Leningradskaya oblast, Gatchina 1,
mkr. Orlova roshcha, Petersburg Nuclear Physics Institute named

by B.P.Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», laboratory as-
sistant of the Molecular and Radiation Biophysics Division. Phone:
+7(813-71)4-60-93; E-mail: kulakov_ia@pnpi.nrcki.ru. ORCID:
<https://orcid.org/0009-0003-5952-4773>

Aleksey A. Bogdanov

Affiliations: 197758, Russia, Saint-Petersburg, Napalkov State
Budgetary Healthcare Institution «Saint-Petersburg clinical sci-
entific and practical center for specialised types of medical care
(oncological)», Phone.: ; E-mail: bogdanov_aa@zdrav.spb.ru. OR-
CID: <https://orcid.org/0000-0002-7887-4635>

Prof. Vladimir L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Pavlov First Saint
Petersburg State Medical University, Department of Clinical
Laboratory Diagnostics, head. Phone: (812) 338 6611; E-mail:
vladimirem1@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>

Вклад авторов. Верлов Н.А. – идея, сбор материала и об-
работка, написание статьи; Бурдаков В.С. – сбор материа-
ла, проведение измерений; Иванова Л.А. – сбор материала,
работа с бактериями; Кулаков И.А. – сбор материала, про-
ведение измерений; Богданов А.А. – написание статьи; Эма-
нуэль В.Л. – научное редактирование статьи.

Contribution of the authors. Verlov N.A. – idea, collection
of material, processing of material, writing the article; Burda-
kov V.S. – collection of material, making measurements;
Ivanova L.A. – material collection, work with bacteria; Ku-
lakov I.A. – collection of material, making measurements;
Bogdanov A.A. – article writing; Emanuel V.L. – scientific edit-
ing of the text.

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

Статья поступила в редакцию 26.04.2024;
одобрена после рецензирования 26.05.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 26.04.2024;
approved after reviewing 26.05.2024;
accepted for publication 27.05.2024

© М.Х. Хасун, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, Е.О. Богданова, А.Ш. Румянцев, А.Г. Кучер, С.А. Орлова, О.Н. Береснева, 2024
УДК [616.61-089.87 : 612.014.463] : 616.127.001.57-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-94-103

EDN: ТТКОСР

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОСОЛЕВОГО РАЦИОНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ $\frac{3}{4}$

*Мохамад Халедович Хасун^{1✉}, Галина Тажимовна Иванова²,
Марина Магрезовна Парастаева³, Евдокия Олеговна Богданова⁴,
Александр Шаликович Румянцев⁵, Анатолий Григорьевич Кучер⁶,
Светлана Александровна Орлова⁷, Ольга Николаевна Береснева⁸*

^{1,5,6,7} Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия;

^{3,4,8} научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

² ivanovagt@infran.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

³ marina_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

⁴ eudokiabogdanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1969-1959>

⁵ rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁶ prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

⁷ orlova_s_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0515-2575>

⁸ beresnevaolga@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Диетическая коррекция является важным этапом в лечении хронической болезни почек (ХБП). Однако в настоящее время влияние рациона с повышенным содержанием поваренной соли на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями ХБП изучено недостаточно. **ЦЕЛЬ:** оценить динамику артериального давления (АД) и изменения в миокарде крыс Wistar с ранней стадией дисфункции почек, получавших рацион с повышенным содержанием соли длительное время. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на самцах крыс стока Wistar. Контрольную группу составили ложнооперированные животные (ЛО-группа), получавшие стандартный рацион (0,34 % поваренной соли), вторую – крысы, подвергнутые нефрэктомии (НЭ) $\frac{3}{4}$ паренхимы почек, получавшие стандартную диету (НЭ-группа), третью – крысы, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие высокосолевой рацион (4% поваренной соли, НЭ+ВСД). Через 4 мес у крыс оценивали АД, уровни мочевины, креатинина, натрия в сыворотке крови, суточный диурез, содержание альбумина в моче, индексы массы миокарда (ИММ) и миокарда левого желудочка (ИМЛЖ), выполняли гистологическое исследование миокарда. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У крыс с дисфункцией почек выявлен рост АД, наиболее выраженный в группе НЭ+ВСД. У крыс данной группы также возрастали экскреция альбумина, а в миокарде объем соединительной ткани, диаметр артерий, толщина адвентиции и меди сосудов относительно показателей крыс с НЭ, получавших стандартный рацион. ИМЛЖ у крыс НЭ+ВСД был выше на 16,4%, а ИММ – на 10,9%, чем у животных с НЭ на стандартной диете. По содержанию мочевины и креатинина в сыворотке крови группы с НЭ между собой не различались, хотя эти показатели были выше, чем у ЛО-крыс. По уровню сывороточного натрия различий между группами не выявлено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Длительное потребление рациона с повышенным содержанием поваренной соли способствует развитию начальных стадий ХБП у крыс Wistar, росту АД и ремоделированию миокарда, которое проявляется формированием не только гипертрофии, но и фиброза.

Ключевые слова: дисфункция почек, экспериментальное исследование, высокосолевая диета, артериальное давление, миокард, фиброз, ремоделирование

Для цитирования: Хасун М.Х., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Богданова Е.О., Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Орлова С.А., Береснева О.Н. Влияние высокосолевого рациона на ремоделирование миокарда у крыс линии Wistar после нефрэктомии $\frac{3}{4}$. *Нефрология* 2024;28(2):94-103. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-94-103. EDN: ТТКОСР

MYOCARDIAL REMODELING IN WISTAR RATS WITH RENAL DYSFUNCTION FED A HIGH-SALT DIET

*Mohamad H. Khasun^{1✉}, Galina T. Ivanova², Marina M. Parastaeva³,
Evdokia O. Bogdanova⁴, Alexander Sh. Rumyantsev⁵, Anatoly G. Kucher⁶,
Svetlana A. Orlova⁷, Olga N. Beresneva⁸*

^{1,5,6,7} Department of Propaedeutics of Internal Diseases with Clinic, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia;

² Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;

^{3,4,8} Scientific Research Institute of Nephrology First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia;

⁵ Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

¹ nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

² ivanovagt@infran.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

³ marina_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

⁴ eudokiabogdanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1969-1959>

⁵ rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁶ prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

⁷ orlova_s_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0515-2575>

⁸ beresnevaolga@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

ABSTRACT

BACKGROUND. Dietary adjustment is an important point in the treatment of chronic kidney disease (CKD). However, at present, the effect of a diet with a high NaCl content on the state of the cardiovascular system in patients with early stages of CKD has not been sufficiently studied. **The AIM:** to evaluate blood pressure levels and changes in the myocardium of Wistar rats with early stage renal dysfunction fed a high-salt diet for a long time. **MATERIALS AND METHODS:** The study was performed on male Wistar rats. The control group consisted of sham-operated animals (LO-group), receiving a standard diet (0.34 % NaCl), the second – rats subjected to resection of $\frac{3}{4}$ of the kidney parenchyma, receiving a standard diet (NE-group), the third – rats, subjected to $\frac{3}{4}$ NE, receiving high sodium diet (4 % NaCl, NE+HSD). After 4 months, the rats were assessed for blood pressure (BP), levels of urea, creatinine, sodium in the blood serum, daily diuresis, albumin content in the urine, myocardial mass index (IMM) and left ventricular myocardial mass index (IMLV), and a histological examination of the myocardium was performed. **RESULTS:** In rats with kidney dysfunction, an increase in blood pressure was detected, most pronounced in the NE+HSD group. In rats of this group, albumin excretion, connective tissue volume, arterial diameter, thickness of the adventitia and media of myocardial vessels increased relative to the indicators of rats with NE receiving a standard diet. IMLV in NE+HSD rats was higher by 16.4 %, and IMM by 10.9 % than in animals with NE on a standard diet. The groups with NE did not differ from each other in the content of urea and creatinine in the blood serum, although these indicators were higher than in LO animals. There were no differences between groups in serum sodium levels. **CONCLUSION:** Prolonged consumption of a diet with a high content of table salt contributes to the development of the initial stages of CKD in Wistar rats, promotes blood pressure growth and myocardial remodeling, manifested primarily in the progression of cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis.

Keywords: kidney dysfunction, experiment, high-salt diet, blood pressure, myocardial remodeling

For citation: Khasun M.H., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Bogdanova E.O., Rumyantsev A.Sh., Kucher A.G., Orlova S.A., Beresneva O.N.. Myocardial remodeling in wistar rats with renal dysfunction fed a high-salt diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):94-103. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-94-103. EDN: TKKOC

ВВЕДЕНИЕ

Модификация диеты является важным компонентом лечения и направлена на замедление прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Адекватная коррекция рациона питания позволяет снизить негативное влияние факторов риска, связанных не только с патологией собственно почек, но и коморбидной, в первую очередь, сердечно-сосудистой. Повышение артериального давления (АД) и ассоциированная с ней гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) считаются важными модифицирующими механизмами, определяющими ренокардиальные взаимоотношения [1, 2].

Высокое потребление поваренной соли, особенно в сочетании с повышенной чувствительностью ней при ХБП, является не только одним из важных механизмов развития и прогрессирования артериальной гипертензии, но и может оказывать самостоятельное (не обусловленное величиной АД) негативное влияние на почки, в частности, способствуя высокой активности канальцево-

клубочковой обратной связи, и как следствие – задержке натрия и жидкости [3, 4]. Имеются сведения о том, что высокое потребление соли сопровождается увеличением соотношения ангиотензинпревращающего фермента 1-го и 2-го типов [5]. Усиление этого эффекта в экспериментальных работах после односторонней нефрэктомии приводило к развитию гиперфильтрации и протеинурии, активации провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса [6;7].

Е.И. McMahon и соавт. показали, что уменьшение потребления поваренной соли значительно снижает уровень АД, регистрируемый при суточном мониторинговании, внеклеточный объем жидкости, альбуминурию и протеинурию у пациентов с ХБП 3–4 стадий [8]. Эффекты в отношении АД и внеклеточного объема жидкости были более выраженными, чем у пациентов без ХБП. L. Vogt и соавт. сообщили о том, у пациентов с гломерулопатиями ограничение потребления поваренной соли (в пересчете на натрий (<90 ммоль/сут) при-

водило к снижению протеинурии, сопоставимом с применением лозартана в дозе 100 мг/сут день. Добавление гидрохлоротиазида к низкосолевой диете и лозартану сопровождалось более выраженным снижением протеинурии, не ассоциированным с величиной АД [9]. Однако роль потребления соли в патофизиологии протеинурии до конца не выявлена.

ХБП характеризуется повышенной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует задержке натрия, повышению АД, нарушению внутрисочечной гемодинамики и активации профибротических механизмов [10–13]. Изменения в миокарде отмечаются уже на ранних стадиях ХБП [14]. В этот период их обычно связывают с артериальной гипертензией. При расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) более 60 мл/мин/1,73 м², по крайней мере у пациентов без первичной патологии почек, должного внимания на важность диетических ограничений не обращается. В связи с этим целью работы было охарактеризовать влияние высокосолевой диеты на величину АД и морфологические изменения в миокарде у крыс Wistar на модели ХБП в виде нефрэктомии (НЭ) $\frac{3}{4}$.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 взрослых самцах крыс стока Wistar с начальной массой 190–230 г (Центр коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протоколы №06/03 от 06 марта 2023 г. и №03/27 от 27 марта 2023 г.) и этического комитета СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Животных содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН по 5 особей в каждой клетке, доступ к воде и корму был свободным. Для проведения эксперимента крысы были случайным образом распределены на 3 равные группы. В первую, контрольную группу, вошли животные, подвергнутые ложной операции (ЛО-группа), получавшие стандартный рацион (0,34 % поваренной соли), во вторую – крысы, подвергнутые НЭ $\frac{3}{4}$ паренхимы почек, получавшие стандартную диету (НЭ-группа), в третью – крысы, подвергнутые НЭ $\frac{3}{4}$, получавшие высоконатриевый рацион (4 % поваренной соли, НЭ+ВСД). Длительность эксперимента составила 4 мес.

Моделирование ранних стадий дисфункции почек осуществляли резекцией $\frac{3}{4}$ массы почечной

паренхимы (НЭ $\frac{3}{4}$). Операцию проводили в два этапа с интервалом в 7 дней. Во время оперативного вмешательства применяли в качестве наркоза 20 мг/кг Золетила100 («Valdepharm», Франция) и 0,05 мл ксилазина (АО «Интерхеми веркен «Де Аделаар Эсти», Эстония). На первом этапе удаляли полюса левой почки ($\frac{1}{2}$ часть почки), через неделю на втором этапе удаляли правую почку целиком. Для сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. «Ложную» операцию также выполняли под наркозом в два этапа. Во время ее проведения почки вынимали из операционной раны (на 5–7 мин) и без резекции помещали обратно.

Систолическое артериальное давление (САД) измеряли на хвосте у бодрствующих крыс манжеточным методом, используя электроманометр «ELEMA» (Швеция). Регистрацию АД выполняли перед началом эксперимента, а также перед выведением животных из эксперимента на сроке 4 мес. Во время измерения САД на всех сроках наблюдения производили также запись частоты сердечных сокращений (ЧСС).

За 4 дня до завершения эксперимента крыс помещали на 24 ч в индивидуальные метаболические камеры для сбора мочи, оценивали суточный диурез в условиях пищевой и водной депривации и отбирали пробы мочи для последующего анализа. В моче определяли содержание альбумина иммунотурбидиметрическим методом и рассчитывали его суточную экскрецию.

Эвтаназию животных осуществляли декапацией, после которой проводили сбор крови для биохимического анализа, а также выделяли и взвешивали сердце и миокард левого желудочка. Рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ) и индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) как отношение массы сердца или ЛЖ к массе тела животного (мг/г).

Кровь центрифугировали при 1000 g в течение 30 мин, после чего отбирали образцы сыворотки для последующего биохимического анализа. Концентрации креатинина, мочевины, натрия в сыворотке крови, а также содержание альбумина в моче определяли с помощью реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония).

Образцы ткани миокарда, взятые сразу после эвтаназии животных, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (рН 7,4) для последующего гистологического исследования. Обезживание и пропитывание парафином проводили по стандартизированной методике в автоматиче-

ском гистологическом процессоре «Excelsior AS» («Thermo», США) в готовом растворе «IsoPREP» («Биовитрум», Россия) и парафиновой среде «HISTOMIX» («Биовитрум», Россия). Срезы толщиной 1,5–2 мкм изготавливали с использованием ротационного микротомы «НМ 325» («Thermo», США). Затем срезы депарафинировали, дегидратировали, окрашивали трихромом по Массону. Микроскопическое исследование выполняли на микроскопе «AXIO LAB.A1» («Carl Zeiss», ФРГ) при увеличении $\times 200$ и $\times 400$. Выраженность морфологических изменений оценивали методом количественной морфометрии в программе «Видео Тест-Морфология 5.2» (ООО «Видеотест», РФ). В каждом препарате анализировали 10 полей зрения. Измерение параметров стенки внутрикардиальных артерий проводили в программе анализа изображений «Pannogamic Viewer 1.15.4» (рисунки 1).

Методы статистического анализа с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v. 10.0» («StatSoft, Inc.», США) включали оценку медианы и квартилей [25%–75%] изучаемых показателей или среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость межгрупповых различий определяли с помощью критерия Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены показатели азотистого обмена в группах сравнения на момент завершения эксперимента. Очевидно, что НЭ $\frac{3}{4}$ сопровождалась снижением клиренса креатинина в среднем 2 раза. При этом существенных различий по данным показателям между группой НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной и высокосолевого диете выявлено не было.

САД в группе ЛО не менялось: исходно 120 [120; 125] мм рт. ст., через 4 мес – 120 [120; 125]

мм рт. ст., $p=0,527$. В группе с НЭ на стандартной диете отмечено повышение САД со 120 [120; 125] мм рт. ст. до 135,0 [132,5; 137,5] мм рт. ст., $p=0,011$. В группе с НЭ+ВСД рост уровня САД был более выражен – до 140 [140; 148] мм рт. ст., ($p=0,001$ относительно ЛО-группы). Таким образом, группы крыс с дисфункцией почек на ранней стадии, хотя и имели более высокие уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови относительно ЛО-группы, но между собой по этим показателям значимо не различались. По содержанию сывороточного натрия различий между всеми исследуемыми группами на данном сроке эксперимента выявлено не было.

Суточный диурез был выше у животных с НЭ (НЭ – 11,4 [8,5; 12,8] мл, НЭ+ВСД – 14,1 [10,3; 15,2] мл) по сравнению с контрольной ЛО-группой (7,8 [7,6; 8,5] мл, $p=0,004$ и $p=0,0001$ соответственно). Между собой по данному показателю крысы с НЭ значимо не различались ($p=0,24$). Экскреция альбумина резко возрастала у крыс НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД, 212,5 [154,5; 270,6] мг/г) не только относительно ЛО-группы – 4,4 [1,9; 5,9] мг/г, $p=0,0001$, но и животных после НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете – 72,5 [61,7; 92,9] мг/г, $p=0,0001$.

Через 4 мес на фоне снижения массы действующих нефронов ИМЛЖ и ИММ не изменялись значимо у крыс после НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете относительно показателей контрольной ЛО-группы. В группе крыс НЭ $\frac{3}{4}$ + ВСД отмечалось увеличение ИМЛЖ в среднем на 16,4% по сравнению с НЭ-группой на стандартной диете. Аналогичные результаты были получены и при расчете ИММ. У крыс с НЭ $\frac{3}{4}$ + ВСД этот показатель был больше на 10,9%, чем у животных НЭ-группы на стандартном рационе. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Гистологическое исследование и количественная морфометрия

При гистологическом исследовании у крыс НЭ $\frac{3}{4}$ выявлены гипертрофия кардиомиоцитов и нарастание признаков дистрофических изменений

Таблица 1 / Table 1

Концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови, клиренс креатинина при завершении эксперимента

Serum creatinine and urea concentrations, creatinine clearance at the end of the experiment

Показатель	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Клиренс креатинина, мл/мин
Ложнооперированные на стандартной диете	32,5 [29,0; 36,0]	4,7 [4,5; 5,4]	204 [166; 223]
Нефрэктомия $\frac{3}{4}$ на стандартной диете	69,0 [64,0; 74,0]	10,0 [9,1; 10,9]	85 [82; 121]
Нефрэктомия $\frac{3}{4}$ + содержание поваренной соли в рационе 4%	64,5 [44,0; 7,0]4,0]	8,6 [7,9; 9,6]	86 [70; 92]
p	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,406	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,512	1/2=0,0004 1/3=0,0001 2/3=0,161

(зернистость в отдельных участках цитоплазмы) в них (рисунок 2).

При сравнении с группой ЛО ($12,85 \pm 0,71$ мкм) отмечалось увеличение толщины кардиомиоцитов в группах НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете ($14,4 \pm 1,13$ мкм) и НЭ $\frac{3}{4}$ + ВСД ($15,5 \pm 3,17$ мкм). Кроме того, в последних двух группах НЭ выявлено увеличением объема соединительной ткани в строме миокарда (см. рисунок 2). В обеих группах с НЭ склеротические изменения были достаточно выражены – площадь отложений коллагена от площади миокарда составила $10,5 \pm 5,2\%$ в группе НЭ

Таблица 1 / Table 1

Индексы массы миокарда (ИММ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ) у крыс в эксперименте

Myocardial mass indices (IMM) and left ventricular myocardial mass indices (ILVM) in rats fed diets with different salt contents

Экспериментальная группа	ИМЛЖ, мг/г	ИММ, мг/г
Ложнооперированные на стандартной диете	2,08 [2,05; 2,32]	2,93 [2,70; 3,15]
Нефрэктомия $\frac{3}{4}$ на стандартной диете	2,14 [2,08; 2,20]	2,84 [2,70; 3,03]
Нефрэктомия $\frac{3}{4}$ + содержание поваренной соли в рационе 4%	2,29 [2,11; 2,53]	3,03 [2,88; 3,35]
p	$\frac{1}{2}=0,159$ $\frac{1}{3}=0,008$ $\frac{2}{3}=0,037$	$\frac{1}{2}=0,560$ $\frac{1}{3}=0,021$ $\frac{2}{3}=0,048$

$\frac{3}{4}$ на стандартной диете и $13,6 \pm 7,1\%$ – в группе НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД, получавшей диету с высоким содержанием соли, что было значимо больше, чем у животных контрольной группы ($0,61 \pm 0,24\%$), $p=0,0001$.

У крыс с НЭ присутствовали признаки ранних изменений стенки внутримиекардиальных артерий, проявлявшиеся как дистрофические изменения гладкомышечных клеток меди и периваскулярный фиброз (рисунок 3).

Оценка абсолютных значений показала, что диаметр артерий был выше у животных после НЭ и с высоким потреблением соли (135 ± 38 мкм) по сравнению с контролем (104 ± 14 мкм, $p=0,009$). Диаметр артерий у животных с НЭ и нормальным содержанием соли в диете (112 ± 21 мкм) значимо не отличался от контроля ($p=0,27$). Количественная оценка толщины слоев стенки артерий миокарда не показала достоверного отличия отношения интимы, меди или адвентиции к диаметру сосуда между группами исследования ($p=0,28$). Различий индекса Керногана (толщина стенки сосуда/диаметр просвета сосуда) между исследуемыми группами также выявлено не было ($p=0,12$). Тем не менее, абсолютные значения толщины адвентиции и меди в группе с НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД (адвентиция: 24 ± 5 мкм, медиа: 19 ± 3 мкм) были выше по

сравнению с ЛО (адвентиция: 17 ± 3 мкм, медиа: 13 ± 2 мкм, $p=0,005$) (рисунок 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что высокосолевой рацион усугубляет рост АД у крыс уже на ранней стадии дисфункции почек. Артериальная гипертензия считается одним из важных факторов риска ХБП [15]. Однако на начальных стадиях ее развития корреляции между величиной АД и рСКФ обычно не находят. В значительной мере это связано с тем, что повышение системного АД сопровождается увеличением внутриклубочкового давления с развитием гиперfiltrации. Полагаем, что именно по этой причине мы также подобной взаимосвязи не нашли

В настоящее время выдвинуты различные теории относительно негативной роли поваренной соли в развитии артериальной гипертензии и прогрессировании ХБП. Установлено, что для пациентов с ХБП характерна соль-чувствительная артериальная гипертензия, при которой гипергидратация возникает вторично вслед за увеличением реабсорбции натрия.

В наших экспериментах у крыс после НЭ, потреблявших высокосолевой рацион, существенно повышалась экскреция альбумина. Альбуминурия была выше не только относительно ЛО-животных, но и по сравнению с группой НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете. Имеющиеся в литературе клинические данные подтверждают гипотезу о том, что поваренная соль способствует гиперfiltrации, приводя к повреждению почек, альбуминурии и протеинурии, а ее ограничение в рационе оказывает благоприятный эффект на эти показатели [15–17]. Также показано, что протеинурия – фактор риска как прогрессирования ХБП, так и сердечно-сосудистых заболеваний у людей с нарушением функции почек – снижается при ограничении потребления поваренной соли независимо от величины АД [18]. Интересно, что и у здоровых добровольцев с избыточной массой тела ограничение натрия в рационе способствует снижению альбуминурии без заметного влияния на АД [19].

Через 4 мес после НЭ $\frac{3}{4}$ у крыс на стандартной диете наблюдалось увеличение ИММ и ИМЛЖ. Потребление рациона с повышенным содержанием соли приводило к более выраженным изменениям данных показателей. На гистологическом уровне это проявлялась, прежде всего, в развитии гипертрофии кардиомиоцитов и миокардиального фиброза. Известно, что поваренная соль влияет на выработку провоспалительного цитокина TGF- β , который участвует

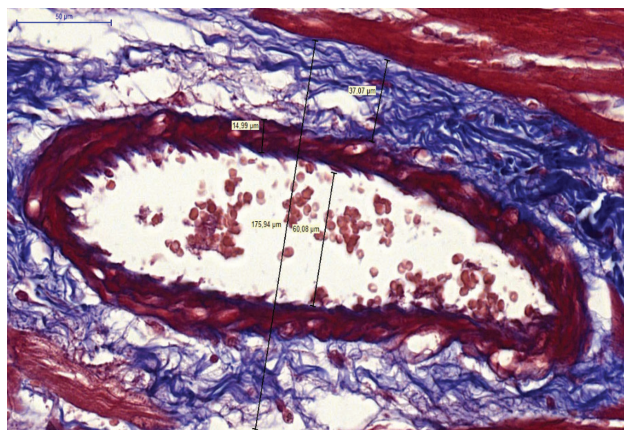
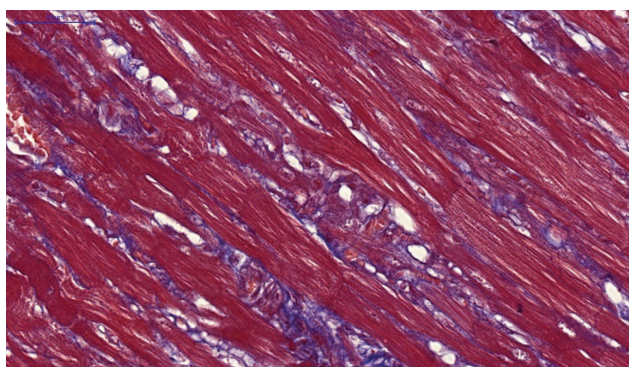
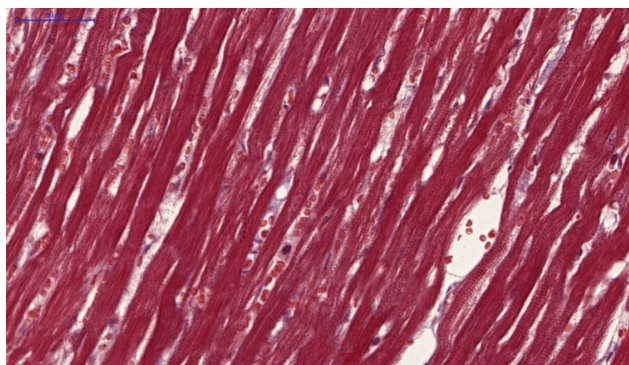


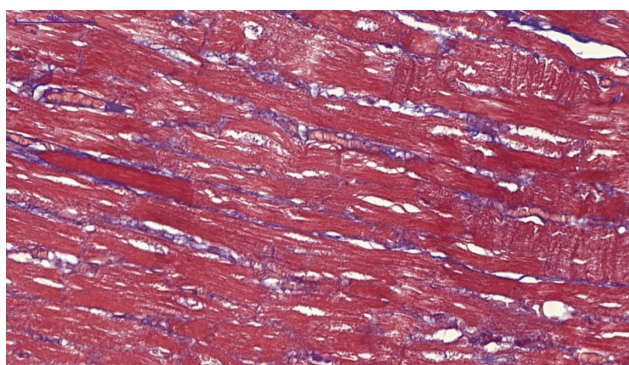
Рисунок 1. Репрезентативные микрофотографии измерения параметров стенки внутримиекардиальных артерий (окраска трихром по Массону) у крысы с НЭ в программе анализа изображений «Pannoramic Viewer 1.15.4». Figure 1. Representative microphotographs of measurements of wall parameters of intramyocardial arteries (Masson's trichrome stain) in a rat with NE in the image analysis program «Pannoramic Viewer 1.15.4».



А



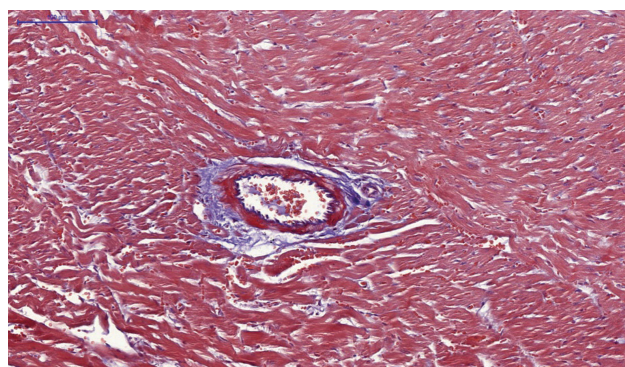
Б



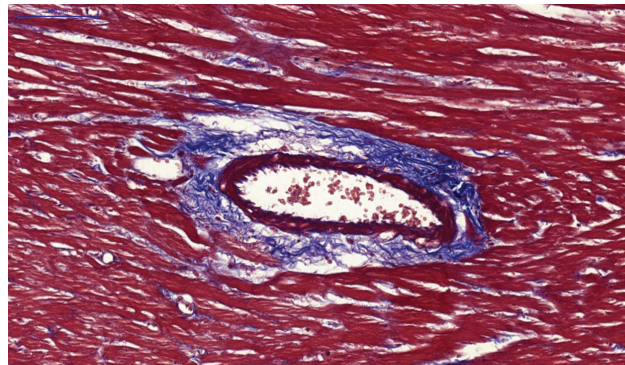
В

Рисунок 2. Репрезентативные микрофотографии миокарда левого желудочка, окраска по Массону с анилиновым синим, ув. 400; А – ЛО-крысы, Б – НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете, В – НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД.

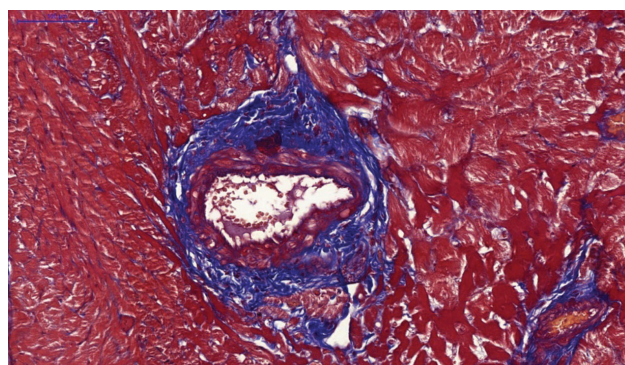
Figure 2. Representative microphotographs of the myocardium of the left ventricle, Masson staining with aniline blue, uv. 400; А – sham-operated rats, Б – nephrectomy 3/4 on a normal diet, В – nephrectomy 3/4 on a high salt diet.



А



Б



В

Рисунок 3. Репрезентативные микрофотографии внутримиекардиальных артерий левого желудочка, окраска по Массону с анилиновым синим, ув. 200; А – ЛО, Б – НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете, В – НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД.

Figure 3. Representative microphotographs of intramyocardial arteries of the left ventricle, Masson staining with aniline blue, uv. 200; А – sham-operated rats, Б – nephrectomy 3/4 on a normal diet, В – nephrectomy 3/4 on a high salt diet.

в развитии фиброза как почек, так и миокарда [14]. Наши предыдущие исследования показали, что применение диеты с очень высоким (8 %) содержанием хлорида натрия, несмотря на отсутствие роста АД, приводит к увеличению уровня экспрессии в миокарде крыс с интактными почками нуклеарного фактора транскрипции κB и микроРНК-21, которые также способствуют прогрессированию миокардиального фиброза [20, 21]. Функциональные изменения в миокарде и увеличение уровня экспрессии микроРНК-21 в моче мы наблюдали так же и у яванских макаков, длительно (12 мес) потреблявших высокосолевой рацион [22, 23]. Причиной отсутствия повышения АД в экспериментах на животных с интактными почками, возможно, является способность почек значительно увеличивать экскрецию натрия [20]. Однако даже в случаях отсутствия роста АД при высоком потреблении поваренной соли в миокарде крыс выявляются гипертрофия и периваскулярный фиброз [24]. Эти данные позволяют предполагать наличие механизма прямого воздействия хлорида натрия на мышцу сердца у крыс, который реализуется за счет активации пролиферативных, профибротических цитокинов. Сигнальные пути этих цитокинов могут контролироваться, в частности, изменением экспрессии нуклеарных факторов транскрипции. Следует отметить, что повышенное потребление соли способствует не только ремоделированию миокарда, но и приводит к изменению структуры стенок сосудов (за счет активации синтеза коллагена) [25] и развитию эндотелиальной дисфункции [26]. Кроме того, полагают, что накопление соли в коже и мышцах также связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек [27].

Негативное воздействие повышенного потребления поваренной соли на почки и миокард при ХБП обусловлено различными механизмами. Избыток натрия увеличивает осмоляльность сыворотки, способствуя высвобождению вазопрессина, который запускает каскад метаболических реакций, включая активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это усугубляет почечную дисфункцию, протеинурию [28, 29] и ГЛЖ [30] у пациентов с ХБП. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в дистальных канальцах, эффективно повышая АД [31]. Существуют данные о роли поваренной соли в усилении протеинурического и профибротического эффектов альдостерона [11, 32], эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов [32]. Помимо активации системной РААС, в различных

тканях, включая сердце, наблюдается локальная экспрессия РААС [33]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что и ангиотензин II, и альдостерон вызывают развитие ГЛЖ и фиброза миокарда как у экспериментальных животных, так и у людей [34]. С одной стороны, ангиотензин II и альдостерон повышают уровень FGF23 в сыворотке крови у грызунов, а ангиотензин II усиливает, хотя и в меньшей степени по сравнению с костями, специфическую для сердца экспрессию FGF23 у мышей дикого типа [35]. С другой стороны – FGF23 активирует РААС путем ингибирования почечной экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 типа [37]. Лежащие в основе этого процесса молекулярные механизмы еще неизвестны. Однако существует предположение, согласно которому FGF23-индуцированная активация локальной РААС может способствовать гипертрофии и патологии сердца при ХБП [38].

Таким образом, поскольку потребление соли является независимым предиктором сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ХБП, снижение потребления соли может иметь важное значение для замедления прогрессирования патологических изменений в миокарде и почках, особенно на ранних стадиях дисфункции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На начальных этапах ХБП в модели с НЭ $\frac{3}{4}$ длительное потребление рациона с повышенным содержанием поваренной соли способствует ремоделированию миокарда за счет увеличения АД и влияния нагрузки натрием. При этом отмечается развитие не только ожидаемой гипертрофии миокарда, но и его фиброза. Регуляция потребления соли может иметь большие перспективы в качестве модифицируемого фактора риска для снижения сердечно-сосудистых осложнений при прогрессировании ХБП у людей, начиная с самых ранних стадий заболевания.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Работа поддержана средствами Госзадания № НИОКТР 121061700145-2 Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова и средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I et al. Sodium intake and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4744. doi: 10.3390/ijms21134744

2. Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in chronic kidney disease-treatment standard 2023. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:2694–2703. doi: 10.1093/ndt/gfad118
3. Schrauben SJ, Apple BJ, Chang AR. Modifiable lifestyle behaviors and CKD progression: a narrative review. *Kidney* 2022; 3(4):752–778. doi: 10.34067/KID.000312202
4. Емельянова ЮП, Кузнецов АП, Мозекильде Э, Лаугсен ЯЛ. Динамика связанных нефронов и режим широкополосной синхронизации. *Нелинейная динамика* 2012; 8(5):875–896. Yemelyanova YuP, Kuznetsov AP, Mozekilde E, Laugesen YaL. Dynamics of coupled nephrons and broadband synchronization mode. *Nonlinear dynamics* 2012; 8(5):875–896 (In Russ.)
5. Sama IE, Ravera A, Santema BT et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* 2020; 41(19):1810–1817. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa373
6. Bernardi S, Toffoli B, Zennaro C et al. High-salt diet increases glomerular ACE/ACE2 ratio leading to oxidative stress and kidney damage. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 27(5):1793–1800. doi: 10.1093/ndt/gfr600
7. Habibi J, Hayden MR, Ferrario CM et al. Salt loading promotes kidney injury via fibrosis in young female Ren2 rats. *Cardio-renal Med* 2014; 4(1):43–52. doi: 10.1159/000360866
8. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 6(6):CD010070. doi: 10.1002/14651858.CD010070.pub3
9. Vogt L, Waanders F, Boomsma F et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 999–1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693
10. Chang AR, Löser M, Malhotra R et al. Blood pressure goals in patients with CKD: a review of evidence and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(1):161–169. doi: 10.2215/CJN.07440618
11. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51(2): 339–344. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100701
12. Shibata S, Nagase M, Yoshida S et al. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 2007; 49(2):355–364. doi: 10.1161/01.HYP.0000255636.11931.a2
13. Nagase M, Shibata S, Yoshida S et al. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006; 47(6):1084–1093. doi: 10.1161/01.HYP.0000222003.28517.99
14. Romero-González G, González A, López B et al. Heart failure in chronic kidney disease: the emerging role of myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(5):817–824. doi: 10.1093/ndt/gfaa284
15. Spahia N, Rroji M, Idrizi A et al. Sodium and water dynamics in the progression of chronic kidney disease: mechanisms and clinical significance. *Int Urol Nephrol* 2024; Jan 10. doi: 10.1007/s11255-023-03903-8
16. Shi H, Su X, Li C et al. Effect of a low-salt diet on chronic kidney disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12:e050843. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050843
17. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2018; 6:732. doi: 10.3390/nu10060732
18. Nerbass FB, Calice-Silva V, Pecoits-Filho R. Sodium intake and blood pressure in patients with chronic kidney disease: a salty relationship. *Blood Purification* 2018; 45(1–3):166–172. doi: 10.1159/000485154
19. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ et al. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71(3):260–265. doi: 10.1038/sj.ki.500201
20. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2014; 20(5):384–390. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-384-390
21. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Постгенотипные и структурные изменения в миокарде крыс Wistar, получавших рацион с высоким содержанием соли. *Вопросы питания* 2023; 92(6):73–82. doi: 10.33029/0042-8833-2023-92-6-73-82
22. Орлов СВ, Береснева ОН, Зарайский МИ и др. Изменения экспрессии микроРНК в моче яванских макак (*Macaca fascicularis*) при высоком потреблении поваренной соли. *Вопросы питания* 2021; 90:94–102. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102
23. Куликов АН, Береснева ОН, Иванова ГТ и др. Кардиопротективное действие соевого белка при высокосолевого диете у яванских макак. *Рос Физиол Ж им. И.М. Сеченова* 2023; 109(6):771–787. doi: 10.31857/S0869813923060055
24. Куликов АН, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Протеины сои противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. *Нефрология* 2019; 23(6):92–99. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-92-99
25. Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM et al. Soybean proteins counteract heart remodeling in wistar rats fed a high sodium chloride diet. *Nephrology* 2019; 23(6):92–99. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-92-99
26. Guers JJ, Farquhar WB, Edwards DG et al. Voluntary wheel running attenuates salt-induced vascular stiffness independent of blood pressure. *Am J Hypertens* 2019; 32(12):1162–1169. doi: 10.1093/ajh/hpz128
27. Boegehold MA. The effect of high salt intake on endothelial function: reduced vascular nitric oxide in the absence of hypertension. *J Vasc Res* 2013; 50(6):458–467. doi: 10.1159/000355270
28. Qian Q. Salt, water and nephron: mechanisms of action and link to hypertension and chronic kidney disease. *Nephrology* 2018; 23 (Suppl 4):44–49. doi: 10.1111/nep.13465
29. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 12. Art. No: CD004022. doi: 10.1002/14651858.CD004022.pub5
30. Remuzzi G, Perico N, Macia M et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; Suppl.: S57–S65. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x
31. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(Suppl. 1):S79–S91. doi: 10.2215/CJN.04860709
32. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med* 2019; 33:363–382. doi: 10.1111/jvim.15454
33. Fujiwara S, Kotani K, Brantley PJ et al. Dietary salt re-

duction in rural patients with albuminuria using family and community support: the Mima study. *Asia Pac Fam Med* 2010;9(1):6. doi: 10.1186/1447-056X-9-6

33. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(1 Suppl 1):13–18. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06367.x

34. Paul M, Poyan MA, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86:747–803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005

35. Pi M, Ye R, Han X et al. Cardiovascular interactions between fibroblast growth factor-23 and angiotensin II. *Sci Rep* 2018; 8:12398. doi: 10.1038/s41598-018-30098-1

36. Catena C, Colussi G, Brosolo G et al. Aldosterone and left ventricular remodeling. *Horm Metab Res* 2015;47:981–986. doi: 10.1055/s-0035-1565055

37. Patel VB, Zhong J-C, Grant MB et al. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res* 2016;118:1313–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708

38. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nespor J et al. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transpl* 2018;33:1722–1734. doi: 10.1093/ndt/gfy006

Сведения об авторах:

Доц. Мохамад Х. Хасун, 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

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

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

Научный сотрудник Богданова Евдокия Олеговна, 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 биохимического гомеостаза. E-mail: eudokiabogdanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1969-1959

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 внутрен-

них болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

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, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26. E-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

Доц. Орлова Светлана Александровна, 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) 338-69-19, E-mail: orlova_s_2001@mail.ru; ORCID 0000-0003-0515-2575

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:

Associate Professor Mohamad H. Hasun, 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

Leading researcher Galina T. Ivanova, PhD
199034, Russia, St. Petersburg, nab. Makarova, 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

Senior Researcher Marina M. Parastaeva, PhD
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

Researcher Evdokia O. Bogdanova, 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, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. E-mail: eudokiabogdanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Prof. Alexander Sh. Rumyantsev, MD, PhD, MedSci
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a. St. Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Tel.: +7 (812) 326-03-26. 6-8 Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. The first St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Tel.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru . ORCID: 0000-0002-9455-104

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, MedSci
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: Prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

Associate Professor Svetlana A. Orlova, 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) 338-69-19, E-mail: orlova_s_2001@mail.ru ; ORCID 0000-0003-0515-2575

Senior Researcher Olga N. Beresneva, PhD
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: beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

Вклад авторов: М.Х.Х. – концепция исследования, сбор и анализ данных, написание исходного варианта текста; Г.Т.И. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных; М.М.П. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных, написание исходного варианта текста; Е.О.Б. – проведение гистологического исследования; А.Ш.Р. – статистический анализ данных; А.Г.К. – анализ данных, редактирование

статьи; С.А.О. – анализ лабораторных данных; О.Н.Б. – концепция и дизайн исследования, проведение эксперимента, сбор и анализ данных, написание и окончательное редактирование статьи.

Contribution of the authors: M.H.H. – the concept of research, data collection and analysis, writing the original version of the text; G.T.I. – conducting an experiment, collecting and processing data; M.M.P. – conducting an experiment, collecting and processing data, writing the original text; E.O.B. – conducting a histological study; A.Sh.R. – statistical data analysis; A.G.K. – data analysis, editing the text of the manuscript; S.A.O. – analysis laboratory data; O.N.B. – the concept and design of the study, conducting the experiment, collecting and analyzing data, writing and final editing of the text of the manuscript.

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

Статья поступила в редакцию 15.03.2024;
одобрена после рецензирования 15.05.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 15.03.2024;
approved after reviewing 15.05.2024;
accepted for publication 27.05.2024

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

© Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев, 2024
УДК 616.831-005.1-02 : 612.461.25

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-104-110

EDN: TNHSRY

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ФОКУС НА ГИПЕРУРИКЕМИЮ

Фуркат Абдулахатович Юсупов¹, Акмал Акбарович Юлдашев²✉

^{1,2} Кафедра неврологии, психиатрии и нейрохирургии медицинского факультета, Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан

¹furcat_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

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

РЕФЕРАТ

Мочевая кислота — слабая органическая кислота с молекулярной массой 168 г/моль. Большая часть мочевой кислоты при нормальном pH крови циркулирует в виде уратов, отрицательно заряженных слабых солей, полученных из мочевой кислоты. Являясь конечным продуктом процесса катаболизма пуринов, мочевая кислота выводится из организма человека с мочой. Гиперурикемия может возникать из-за снижения экскреции, увеличения продукции или комбинации обоих механизмов. За последние десятилетия в нескольких исследованиях среди взрослого населения была предпринята попытка установить корреляцию между риском развития инсульта и концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови, а также то, как эти уровни влияют на неврологический исход пациента после инсульта. Наш обзор посвящен изучению механизмов нормального метаболизма пуринов, нарушения пуринового обмена и патогенетические механизмы развития ишемического инсульта при гиперурикемии.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, ишемический инсульт, патогенез, атеросклероз, хроническая болезнь почек, терапия

Для цитирования: Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Ишемический инсульт: фокус на гиперурикемию. *Нефрология* 2024;28(2):104-110. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-104-110. EDN: TNHSRY

ISCHEMIC STROKE: FOCUS ON HYPERURICEMIA

Furkat A. Yusupov¹, Akmal A. Yuldashev²✉

^{1,2} Osh State University, Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, Head, member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan. Osh, Kyrgyzstan

¹furcat_y@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

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

ABSTRACT

Uric acid is a weak organic acid with a molecular weight of 168.112 g/mol. Most uric acid at normal blood pH circulates as urates, negatively charged weak salts derived from uric acid. Being the end product of the process of purine catabolism, uric acid is excreted from the human body in urine until kidney function is impaired. Hyperuricemia may occur due to decreased excretion, increased production, or a combination of both mechanisms. Over the past decades, several studies in the adult population have attempted to establish the correlation between the risk of stroke and serum uric acid concentrations, and how these levels influence the patient's neurological outcome after stroke. Our review is devoted to the study of the mechanisms of normal purine metabolism, disorders of purine metabolism and pathogenetic mechanisms of the development of ischemic stroke in hyperuricemia.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, ischemic stroke, pathogenesis, atherosclerosis, chronic kidney disease, therapy

For citation: Yusupov F. A., Yuldashev A. A. Ischemic stroke: focus on hyperuricemia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):104-110. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-104-110. EDN: TNHSRY

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт является огромной проблемой общественного здравоохранения: 77% инсультов возникают впервые, а 87% всех инсультов имеют ишемическую природу [1]. Ишемический инсульт определяется как потеря неврологической функции из-за внезапного прекращения кровоснабжения головного мозга. Это может быть результатом множественных событий, таких как закупорка сосудов головного мозга, атеросклероз, влияющий на мозговое кровообращение, и эмболия. Эти причины приводят к воспалению головного мозга, которое, в конечном итоге, провоцирует гибель клеток. Таким образом, профилактика ишемического инсульта имеет решающее значение для снижения бремени болезни [2].

Мочевая кислота – слабая органическая кислота с молекулярной массой 168 г/моль. Большая часть мочевой кислоты при нормальном рН крови циркулирует в виде уратов, отрицательно заряженных слабых солей, полученных из мочевой кислоты. Являясь конечным продуктом процесса катаболизма пуринов, мочевая кислота выводится из организма человека с мочой до тех пор, пока не нарушена функция почек. Почки обеспечивают две трети суточной экскреции мочевой кислоты, а оставшаяся треть выводится через желудочно-кишечный тракт. Более 90% всех случаев гиперурикемии (ГУ) являются результатом нарушения почечной экскреции мочевой кислоты. Мочевая кислота является конечным малорастворимым продуктом метаболизма белков и пуринов и в основном выводится из организма с мочой (рис. 1 и 2). Пороговые значения различаются для каждого пола, нормальный уровень мочевой кислоты у мужчин и женщин составляет 3,4–7,0 и 2,4–6,0 мг/дл соответственно [3]. Потенциальным объяснением этой разницы является влияние эстрогенов на усиление экскреции мочевой кислоты у женщин, наряду с подавлением транспортера URAT1 в проксимальных канальцах. Мочевая кислота вырабатывается либо из экзогенных источников с высоким содержанием пуринов (мясо, морепродукты, органы животных), либо из эндогенных источников (катаболизм белков и синтез пуринов *de novo* из оснований РНК и ДНК). Гиперурикемия участвует в развитии ряда заболеваний, таких как подагра, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые заболевания, а также ишемическая болезнь сердца, ожирение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия. ГУ связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта, наряду с заболеваниями почек, диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени. Мочевая кислота – активный участник многих патологических процессов, лежа-

щих в основе сердечно-сосудистых заболеваний. К ним, в частности, относят индукцию эндотелиальной дисфункции, агрегации и адгезии тромбоцитов, окислительного стресса (см. рис. 1 и 2) [4,5]. Также известно, что мочевая кислота обладает как прооксидантной, так и антиоксидантной активностью [4]. В качестве антиоксиданта она способствует удалению из организма до 60% молекул синглетного кислорода и свободных радикалов. В физиологических условиях эффекты мочевой кислоты могут быть такими же эффективными, как и аскорбата, который является еще одним важным антиоксидантом. Что касается прооксиданта, одним из самых ранних эффектов клеток, подвергшихся воздействию мочевой кислоты, является создание окислительного стресса, приводящего к выработке активных форм кислорода (АФК). АФК, в свою очередь, связывают с развитием локального воспаления, нарушением образования оксида азота, активацией ренин-ангиотензиновой системы, накоплением жира и резистентностью к инсулину. Следовательно, это приводит к каскаду событий, вызывающих повреждение различных типов клеток, включая эндотелиальные клетки сосудов и гладкомышечные клетки, клетки почечных канальцев, адипоциты, гепатоциты [6].

В последние годы распространенность гиперурикемии увеличивается, особенно в странах с высоким уровнем дохода и экономически развивающихся странах с западным образом жизни [8, 9]. Взаимосвязь между гиперурикемией и ишемическим инсультом остается спорной, несмотря на два недавних метааналитических обзора проспективных исследований, демонстрирующих ее наличие [10]. Наряду с этим, парадоксальным образом гиперурикемия проявляет как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства, выполняя защитную роль в плазме и патогенную роль в клетке [11]. Повышенный уровень мочевой кислоты в значительной степени связан с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гиперлипидемия и резистентность к инсулину [12]. ГУ может играть важную роль в развитии атеросклероза. Атеросклеротические бляшки человека содержат больше кристаллов уратов, чем нормальные стенки артерий, а фагоцитоз депозитов кристаллов уратов полиморфно-ядерными лейкоцитами запускает высвобождение различных медиаторов воспаления. Возникающий в результате этого локальный неинфекционный воспалительный процесс способствует повреждению интимы, активации тромбоцитов и коагуляционных каскадов [10]. Мочевая кислота также может активировать продукцию моноцитами хемотаксического белка-1

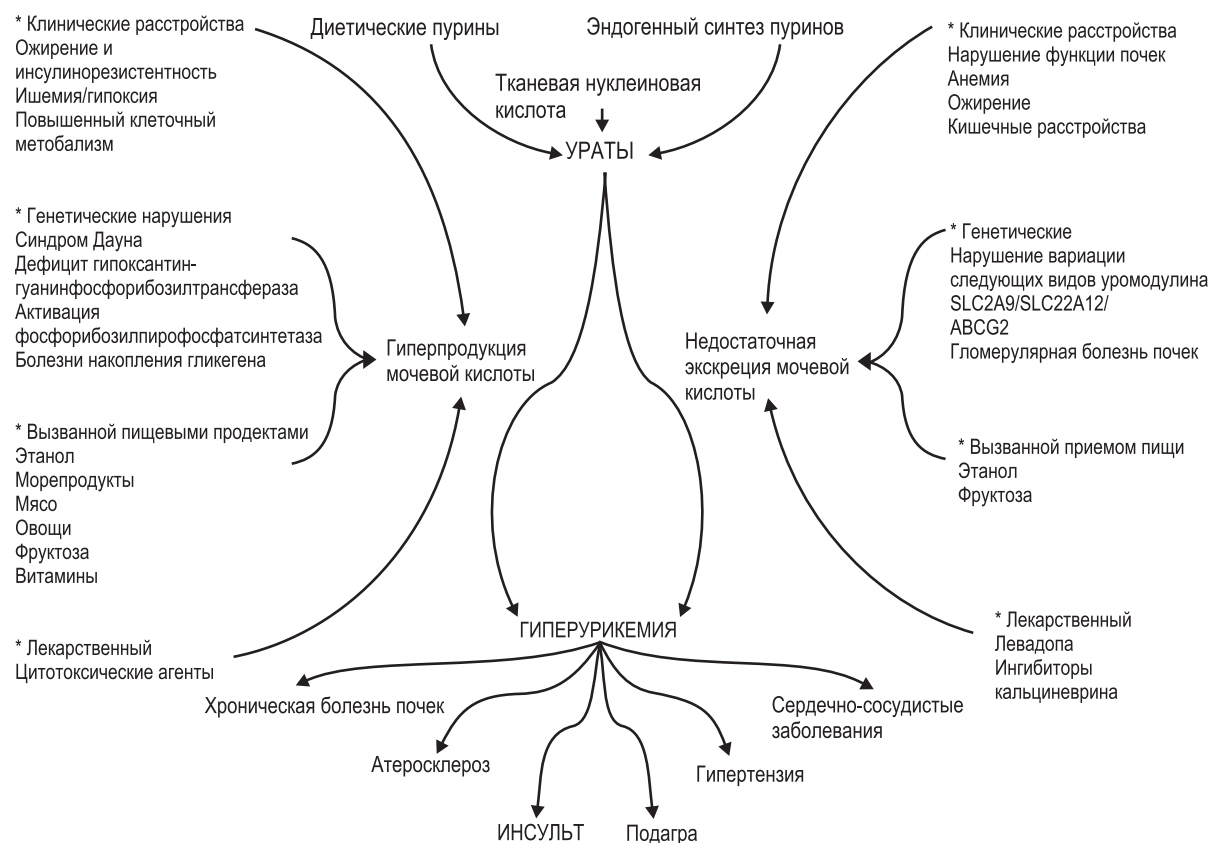


Рисунок 1. Механизмы гиперурикемии и его последствия
Figure 1. Mechanisms of hyperuricemia and their consequences

и стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Предполагается, что основной причиной, лежащей в основе эндотелиальной дисфункции, является окислительный стресс, вторичный по отношению к снижению биодоступности оксида азота после проникновения кристаллов мочевой кислоты в эндотелиальные клетки.

Однако не совсем ясно, может ГУ служить реальным фактором риска развития инсульта. За последние несколько десятилетий многочисленные проспективные исследования анализировали взаимосвязь уровней мочевой кислоты в сыворотке крови и частоты инсультов, но результаты оказались противоречивыми. Несколько исследований показали, что мочевая кислота является поглотителем свободных радикалов и антиоксидантом, который защищает мозг от окислительного повреждения, тем самым предотвращая ухудшение неврологических последствий после инсульта [13]. Вместе с тем, мочевая кислота в постинсультном периоде инициирует воспалительный и оксидативный стресс, которые потенцируют прогрессирование атеросклеротического процесса [14, 15]. Высокая ее концентрация в сыворотке крови способствует пролиферации гладкомышечных элементов стенки артериол, усилению окисления липопротеинов низкой плотности, снижению выработки эндотелиальной синтазы оксида азота. В

экспериментальных исследованиях показано, что гиперурикемия приводит к повышению уровня С-реактивного белка (СРБ), а также провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [18].

Уровни МК могут существенно изменяться в зависимости от возраста, пола, физических характеристик пациентов, экскреторной функции почек, диеты, употребления наркотиков и алкоголя. Кроме того, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивается у женщин после менопаузы, приближаясь к таковому у мужчин [16]. Ткани человека не способны метаболизировать мочевую кислоту, и гомеостаз ее поддерживается в основном кишечником и почками [17].

Н. Ren и соавт. [19] недавно опубликовали результаты исследования, в которое были включены 872 пациента с установленным клиническим диагнозом ишемической болезни сердца. Всем была выполнена двухэнергетическая компьютерная томография (DECT). У 441 пациента было подтверждено наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. В 19,3 % случаев в составе бляшек обнаружены депозиты мочевой кислоты. При проведении многофакторного анализа с коррекцией на возраст, пол, величину артериального давления, концентрацию в сыворотке крови глюкозы и креатинина, наличие в анамнезе подагры

и гиперурикемии было выявлено, что отложение уратов независимо ассоциировалось с образованием бляшек ($OR = 13,69$, 95% ДИ: 7,53–22,95, $p = 0,035$). Учитывая системный характер атеросклероза, можно с известной долей уверенности говорить о том, что в брахиоцефальных артериях происходят аналогичные изменения.

В настоящее время уратснижающая терапия не показана при бессимптомной гиперурикемии [20]. Хроническая болезнь почек и гиперурикемия взаимосвязаны с повышенным риском и худшим прогнозом острого ишемического инсульта [21].

В острой фазе ишемического инсульта концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови увеличиваются уже в первые часы, постепенно снижаясь до исходного уровня в течение нескольких дней [21, 22]. Пациенты с гиперурикемией имеют более высокий риск внутрибольничной смерти от ишемического инсульта независимо от наличия сопутствующих заболеваний. В связи с этим была выдвинута гипотеза о взаимосвязи между тяжестью инсульта и уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови [23]. Кроме того, у пациентов с гиперурикемией высока частота таких факторов риска, как пожилой возраст, плохо контролируемая артериальная гипертензия, СН, ХБП, ожирение и т.п., которые потенциально могут быть играть самостоятельную роль в определении как риска инсульта, так и негативных его последствий [24–28].

Известно, что распространенность гиперурикемии при ХБП колеблется в широких пределах от 20 до 60% [29]. Вместе с тем, и распространенность артериальной гипертензии весьма высока. Кроме того, она чаще всего носит резистентный характер. Сочетание этих двух факторов может обуславливать усиление отека в остром периоде ишемического инсульта. В исследовании B.S. Yildiz и соавт. [30] было показано, что повышенный уровень мочевой кислоты связан с резистентностью к антиагрегантам (ацетилсалициловая кислота). Отсутствие эффекта одного из обязательных компонентов терапии ишемического инсульта, несомненно, заслуживает особого внимания. Хотя бы потому, что в реальной клинической практике редко встречается возможность определять чувствительность к ацетилсалициловой кислоте.

Однако наличие корреляций не позволяет полностью исключить вероятность того, что гиперурикемия может выступать в качестве комменсала других, более сильных факторов риска, связанных с худшим прогнозом при ишемическом инсульте, таких как фибрилляция предсердий или сердечная недостаточность. Текущие рекомендации не поддерживают лечение бессимптомной гиперурикемии даже среди субъектов с высоким риском

сердечно-сосудистых заболеваний [31]. Польза снижения сывороточного уровня мочевой кислоты с помощью ингибиторов ксантиноксидазы в условиях ишемического инсульта и других острых сосудистых заболеваний все еще требует дальнейшей оценки с помощью рандомизированных контролируемых исследований с соответствующим дизайном [17].

По клиническим сценариям гиперурикемию подразделяют на бессимптомный и симптомный варианты. Снижение ненужных затрат и предотвращение основных нежелательных реакций имеют приоритет над приемом лекарств при тщательном учете интересов пациентов с бессимптомной гиперурикемией. Кажется нет необходимости проводить медикаментозное лечение для множества пациентов с бессимптомной гиперурикемией. У них отмечается повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, но нет признаков или симптомов нефролитиаза или подагры, отложения кристаллов моноводяного урата, ХБП не ниже 3а стадии. Считается, что при этом достаточно изменить образ жизни, например, соблюдать диетические ограничения, применять регулярные дозированные физические нагрузки [32, 33]. Уратснижающие препараты, вероятно, будут полезны для пациентов с бессимптомной гиперурикемией, которым проводится терапия цитостатиками. Альтернативными стратегиями для эффективного лечения гиперурикемии могут быть варианты, представленные на рисунке 3.

Уратснижающие препараты можно условно разделить на три основные категории: снижающие синтез мочевой кислоты (ингибиторы ксантиноксидазы), усиливающие выведение мочевой кислоты (ингибиторы URAT1) и регулирующие метаболический гидролиз мочевой кислоты (ингибиторы уриказы). Ингибиторы ксантиноксидазы, классифицированные как аналоги пурина (включая аллопуринол) и непуринные аналоги (включая фебуксостат и топилоксостат), могут снижать синтез мочевой кислоты и, соответственно снижать эндогенную долю ее концентрации в сыворотке крови [34, 35]. Аллопуринол, конкурентный ингибитор ксантиноксидазы на основе пурина, может метаболизироваться до аллоксантина, ингибитора фермента ксантиноксидазы. В результате замедляется превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. Аллопуринол также способствует вторичной утилизации гипоксантина и ксантина для синтеза нуклеиновой кислоты и нуклеотидов посредством метаболической реакции, связанной с гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазой (HGPRase). Эта реакция приводит к повышению уровня нуклеотидов и по принципу обратной свя-

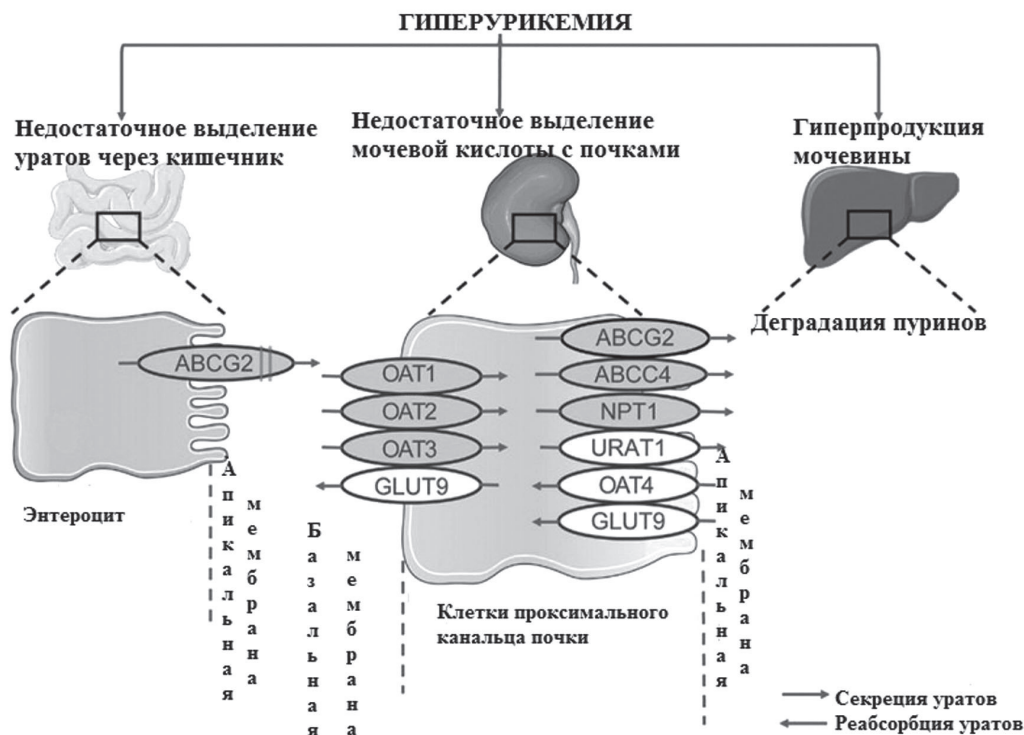


Рисунок 2. Транспортеры уратов.

Figure 2. Urates transporters.

Примечание. Гиперпродукция и недостаточная экскреция уратов приводят к гиперурикемии. Недостаточная экскреция уратов происходит, преимущественно, в проксимальных почечных канальцах. Гиперпродукция уратов в печени и недостаточная экскреция уратов в кишечнике могут привести к возникновению гиперурикемии. В кишечнике генетические варианты ABCG2 ингибируют выведение уратов и способствуют его недостаточному выделению. Многочисленные трансмембранные переносчики, такие как ABCG2, URAT1 и GLUT9, играют решающую роль в обратном захвате и секреции уратов. OAT – переносчик органических анионов; NPT1 – натрий-зависимый фосфатный котранспортер типа 1; ABCG2 – член 2-го семейства транспортеров G ABC; URAT1 – урат-анионит 1; GLUT9 – транспортер глюкозы 9-го типа; ABCC4 – член 4-го подсемейства C АТФ-связывающей кассеты [7].

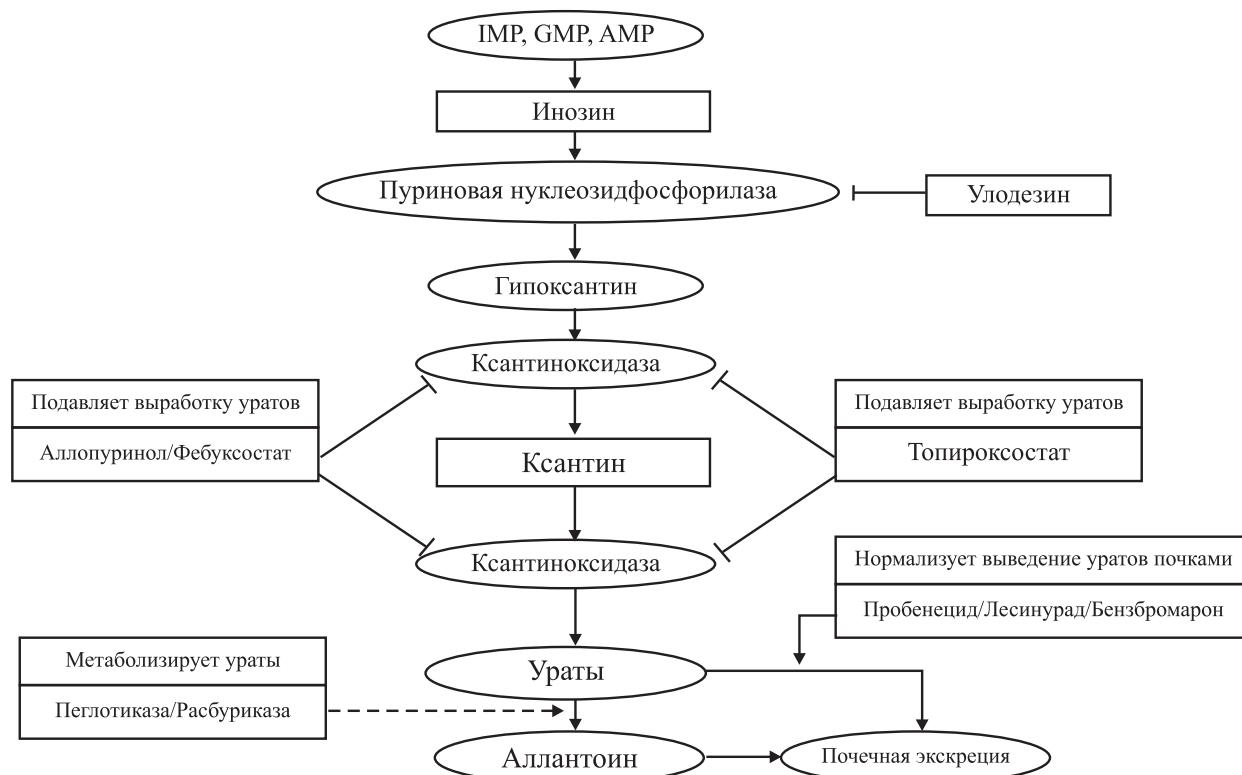


Рисунок 3. Варианты уратснижающей терапии гиперурикемии.

Figure 3. Alternative for urate-reducing therapy of hyperuricemia.

зи к подавлению синтеза пуринов de novo [36, 37]. Фебуксостат, непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, может снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, но не подавляет активность различных ферментов, связанных с метаболизмом и синтезом пиримидина и пурина. Метаболизм действия фебуксостата зависит от ферментов уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) (включая UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 и UGT2B7), ферментов цитохрома P450 (CYP) (CYP1A2, CYP2C8 и CYP2C9) и ферментов, не относящихся к P450 [36, 38]. Топироксостат, непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, взаимодействует с многочисленными аминокислотными остатками в канале растворителя и ковалентно связывается с ионом молибдена (IV), образуя гидроксированный метаболит 2-пиридина для ингибирования ксантиноксидазы. Кроме того, топи-роксостат может сдерживать АТФ-связывающий кассетный транспортер G2 (ABCG2), который участвует в восстановлении почечной мочевой кислоты и секреции мочевой кислоты из кишечника [39]. Пробенецид, прототипный урикозурический агент, препятствует почечной элиминации органических анионов и ухудшает канальцевую реабсорбцию уратов. Кроме того, он может снижать выведение почками других препаратов и, следовательно, является многообещающим ингибитором транспортера мочевой кислоты 1 (URAT1) для лечения почечной недостаточности. Пробенецид ограничивает канальцевую реабсорбцию уратов, способствуя выведению мочевой кислоты с мочой, а также снижая концентрацию уратов в сыворотке крови. Кроме того, пробенецид, возможно, снижает связывание уратов белками плазмы и снижает секрецию мочевой кислоты в почечных канальцах [34, 40]. Еще один ингибитор URAT1 – лезинурад – снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови посредством подавления URAT1 и OAT4. URAT1, транспортер мочевой кислоты, связан с реабсорбцией мочевой кислоты из почечных канальцев. Транспортер органических анионов 4 (OAT4), переносчик мочевой кислоты, связан с независимым от натрия транспортом и выведением органических анионов, участвующих в гиперурикемии, индуцированной диуретиками [37]. Расбуриказа (рекомбинантная уриказа) катализирует превращение мочевой кислоты в аллантоин, который является метаболитом, существующим в неактивной и растворимой форме [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность гиперурикемии постепенно, но неуклонно растет практически во всех странах мира. Очевидно, что высокий уровень мо-

чевой кислоты ассоциирован с ишемическим инсультом. Несмотря на то, что она обладает рядом протективных физиологических свойств, многие исследования связывают гиперурикемию с традиционными факторами риска атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, что, в конечном итоге, приводит к увеличению вероятности возникновения ишемического инсульта. У лиц, перенесших даже один такой эпизод, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови значимо выше, чем в общей популяции.

Для эффективного лечения гиперурикемии имеется достаточно широкий спектр эффективных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения показаний к началу урат-снижающей терапии в зависимости от характера основного и коморбидных заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:0–596
2. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci* 2020;21:6454
3. Hyperuricemia (high URIC ACID) [Aug; 2021]; <https://chemocare.com/chemotherapy/side-effects/hyperuricemia-high-uric-acid.aspx> 2021
4. Irfan M, Jawaid W, Hashmat O et al. Association between hyperuricemia and acute ischemic stroke in patients at a tertiary care hospital. *Cureus* 2020;12:0
5. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res* 2020;12:3167–3181
6. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press* 2014;12:1–6
7. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res* 2020 Jul 15;12(7):3167–3181
8. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford)* 2019 Dec 1;58(12):2177–2180. doi: 10.1093/rheumatology/kez196
9. Roman YM. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Perspectives on the Epidemiology of Gout and Hyperuricemia. *Hawaii J Med Public Health* 2019 Feb;78(2):71–76
10. Padda J, Khalid K, Padda S, Boddeti NL, Malhi BS, Nepal R, Cooper AC, Jean-Charles G. Hyperuricemia and Its Association With Ischemic Stroke. *Cureus* 2021 Sep 21;13(9):e18172. doi: 10.7759/cureus.18172
11. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:608–619
12. Meshkani R, Zargari M, Larijani B. The relationship between uric acid and metabolic syndrome in normal glucose tolerance and normal fasting glucose subjects. *Acta Diabetol* 2011;48:79–88
13. Seet RCS, Kasiman K, Gruber J et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2010;209:215–219
14. Zhou Y, Zhao M, Pu Z, Xu G, Li X. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:0
15. Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia

and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis* 2018;278:226–231

16. Falsetti L, Capeci W, Tarquinio N et al. Serum Uric Acid, Kidney Function and Acute Ischemic Stroke Outcomes in Elderly Patients: A Single-Cohort, Perspective Study. *Neurol Int* 2017 Mar 27;9(1):6920. doi: 10.4081/ni.2017.6920

17. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review. *Nephrourol Mon* 2015;7:3

18. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. *PLoS One* 2011;6:19901

19. Ren H, Qu H, Zhang Y, Gu Y et al. Detection of monosodium urate depositions and atherosclerotic plaques in the cardiovascular system by dual-energy computed tomography. *Heliyon* 2024 Jan 17;10(2):e24548. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24548

20. Kim SY, Guevara JP, Kim KM et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009 Jul 15;61(7):885–892. doi: 10.1002/art.24612

21. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11–17

22. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:168–174

23. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:168–174

24. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:808–813

25. Cicero AFG, Rosticci M, Tocci G et al. Serum uric acid and other short-term predictors of electrocardiographic alterations in the Brisighella Heart Study cohort. *Eur J Intern Med* 2015;2015:3–7

26. Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:2977–2982

27. Wang Z, Lin Y, Liu Y et al. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke. *Mol Neurobiol* 2015; 53:1753–1759

28. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013;15:175–181

29. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspas MA et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep* 2022 Dec 5;8(2):229–239. doi: 10.1016/j.ekir.2022.11.016

30. Yildiz BS, Ozkan E, Esin F et al. Does high serum uric acid level cause aspirin resistance? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27:412–418

31. Pasina L, Brucato AL, Djade CD et al. Inappropriate prescription of allopurinol and febuxostat and risk of adverse events in the elderly: results from the REPOSI registry. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1495–1503

32. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med* 2020 Apr;74:8–17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001

33. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers* 2019 Sep 26;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y

34. Dong Y, Zhao T, Ai W, Zalloum WA et al. Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2016–2019). *Expert Opin Ther Pat* 2019 Nov;29(11):871–879. doi: 10.1080/13543776.2019.1676727

35. Shekelle PG, Newberry SJ, FitzGerald JD et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017 Jan 3;166(1):37–51. doi: 10.7326/M16-0461

36. Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biol* 2019 Feb;21:101070. doi: 10.1016/j.redox.2018.101070

37. Lesinurad/Allopurinol (Duzallo) for Gout-Associated Hy-

peruricemia. *JAMA* 2018 Jan 9;319(2):188–189. doi: 10.1001/jama.2017.20189

38. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005 Dec 8;353(23):2450–2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373

39. Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of available urate-lowering drugs: a critical review. *Expert Opin Drug Saf* 2019 Apr;18(4):261–271. doi: 10.1080/14740338.2019.1594771

40. Pascart T, Richette P. Investigational drugs for hyperuricemia, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2018 May;27(5):437–444. doi: 10.1080/13543784.2018.1471133

41. Coiffier B, Mounier N, Bologna S et al. Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003 Dec 1;21(23):4402–4406. doi: 10.1200/JCO.2003.04.115

Сведения об авторах:

Проф. Юсупов Фуркат Абдулахатович, д-р мед. наук 714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет, медицинский факультета, каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии, зав. кафедрой, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Тел.: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

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

About the authors:

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

Postgraduate student Yuldashev Akmal Akbarovich, MD 331 Lenin Street, Osh, Kyrgyzstan, 714000., Osh State University, Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, Head, member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan. Phone: (+996) 559062491 E-mail: akmal.yuldashev.2017@list.ru. ORCID:0000-0002-4179-9205

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 no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 15.09.2023;
одобрена после рецензирования 15.01.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 15.09.2023;
approved after reviewing 15.01.2024;
accepted for publication 27.05.2024

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2022 года в связи с появлением ГОСТа Р 7.0.7–2021 в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед загрузкой файлов статьи на сайт журнала «Нефрология» просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, рассматриваться не будут.

Для удобства Вашей работы на нашем сайте размещены ряд шаблонов, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Статьи могут быть представлены в одном из следующих разделов:

- передовые
- обзоры и лекции;
- оригинальные (клинические или экспериментальные исследования);
- наблюдения из практики;
- методические сообщения;
- дискуссия;
- материалы для последипломного образования по нефрологии;
- информация (официальные документы, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.);
- юбилеи;
- реклама.

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что она не представлена для рассмотрения к публикации в другом журнале и не была ранее опубликована полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма). Первая страница статьи должна быть заверена гербовой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает свои авторские права журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть размещены на сайте журнала «Нефрология» одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. Общие правила). Оригиналы – направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила. Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей или Главная страница, Отправить статью).

Все компоненты статьи (текст, таблицы, рисунки, фотографии) должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx. Печать шрифтом Times New Roman

12 кегля через 2 интервала с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи, заверенная гербовой печатью учреждения, а также последняя страница с подписью всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) благодарности (если применимо); 5) финансирование (если применимо); 6) сведения об авторах; 7) текст статьи; 8) таблицы; 9) иллюстрации; 10) список источников; 11) сведения о конфликте интересов; 12) вклад авторов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов, адреса электронных почт авторов, ORCID каждого автора; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения, где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) автор, ответственный за переписку помечается звездочкой. При отсутствии кода ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

Шаблон оформления титульного листа.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать пять обязательных рубрик: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материалы и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Рефераты обзоров, лекций и др. материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.

Далее указываются Благодарности и финансирование, если применимо.

Благодарности: автор (авторы) могут выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную материальную поддержку. В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответ-

ственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Финансирование: здесь можно раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

Шаблон оформления реферата 2021.

Сведения об авторах статьи на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID*.

Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: введение, пациенты и методы (материалы и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо! (например, «Результаты и обсуждение») Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

Шаблон оформления текста оригинальной статьи.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список источников не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций, так

как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.). Недопустимо представлять статистическую значимость, как « $p < 0,05$ », необходимо приводить абсолютную величину показателя. При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания). Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.

Иллюстрации бесплатно публикуются только в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов. Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Список источников размещается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.

Не следует включать в список источников авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 40, в лекциях и обзорах – до 150 источников. Рекомендуемая доля источников литературы не старше 5 лет – не менее 30 % (за исключением исторических обзоров), доля самоцитирования – не более 20 %.

Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления списка источников следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

Помимо DOI, ссылка на русскоязычную статью (опубликованную в РИНЦ) должна включать EDN (eLIBRARY DOCUMENT NUMBER) (https://www.elibrary.ru/projects/edn/edn_info.asp?).

Например:

Потапова ЕА, Земляной ДА, Кондратьев ГВ. Особенности жизнедеятельности и самочувствия студентов медицинских вузов в период дистанционного обучения во время эпидемии COVID-19. *Психологическая наука и образование* 2021;26(3):70–81. [Potapova EA, Zemlyanoy DA, Kondratyev GV. Peculiarities of life activity and well-being of students of medical universities during distance learning during the COVID-19 epidemic. *Psychological Science and Education*. 2021;26(3):70–81. (In Russ.)] doi: 10.17759/pse.2021260394. EDN: PQPTZM.

Найти EDN можно на странице статьи на сайте РИНЦ (www.elibrary.ru).

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.»/«et al» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также

без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую – и последнюю, через дефис, без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001–1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках []. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). DOI (при наличии) следует указывать перед англоязычной частью ссылки.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

Ссылка на книгу. В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и

пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. Медицина, М., 1998; 5–17

Voloshin AI, Subbotin JuK. Disease and health: two sides of the adjustments. *Medicina*, M., 1998; 5–17. (In Russ.)

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечнососудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. Болезни органов кровообращения. Медицина, М., 1997; 8–89

Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. Diseases of the circulatory system. *Medicina*, M., 1997; 8–89. (In Russ.)

3. Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

Вклад авторов. После фамилии и инициалов автора в краткой форме описывается его личный вклад в написание статьи (идея, сбор материала, обработка материала, написание статьи, научное редактирование текста и т.д.). Допустима формулировка «Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals 2018 (<http://www.icmje.org/recommendations/>) конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема кон-

фликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

- За публикацию цветных иллюстраций.
- При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
- За публикацию статей, носящих рекламный характер.
- За процесс ускоренной публикации.

Авторы оплачивают публикацию только после того, как статья прошла процедуру рецензирования, рекомендована рецензентами к печати и принята к печати. Оплата публикации включает техническую и литературную правку, форматирование текста и рисунков согласно требованиям типографии.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации

в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Направляя статью в Редакцию, автор(ы) принимает положения Этики и Политики Журнала Нефрология.

3. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word.

4. Приведены полные интернет-адреса (URL) для ссылок там, где это возможно.

5. Текст набран с двойным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в соответствующих местах в тексте, а не в конце документа.

6. Текст соответствует стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в Руководстве для авторов, расположенном на странице «О журнале».

7. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то выполнены требования документа Обеспечение слепого рецензирования.

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:

Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY NC ND), которая позволяет другим распространять данную работу в неизменном виде и в некоммерческих целях с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся неэксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. The Effect of Open Access).

Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.Ш. Румянцеву

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения