

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

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 01.12.2015 года)».

Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Nephrology» 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) dissertations should be published (01.12.2015 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

RUSSIAN FEDERATION ASSOCIATION OF NEPHROLOGIST
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY
SPC "Nephron"

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY" 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 (07.12.2015 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DSC (Moscow)

Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Executive Issue Editor Prof. I.N.Bobkova, MD, PhD, DSC

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Kh.Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. A.L. ArieV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. S.Ph.Bagnenko MD, PhD, DSC, member of the RAS (St-Petersburg)

Prof. M.M.Batyushin, MD, PhD, DSC (Rostov)

Prof. I.N.Bobkova, MD, PhD, DSC (Moscow)

Prof. V.M.Ermolenko, MD, PhD, DSC (Moscow)

Prof. A.M.Essaian, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. Ya.F.Zverev, MD, PhD, DSC (Barnaul)

Prof. I.G.Kayukov, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. N.A.Mukhin, MD, PhD, DSC, member of the RAS (Moscow)

Prof. A.V.Nabokov, PhD, professor (Germany)

Prof. N.D.Savenkova, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. E.M.Shilov, MD, PhD, DSC (Moscow)

Prof. A.N.Shishkin, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. A.M.Shutov, MD, PhD, DSC (Ulyanovsk)

Prof. A.A.Totolyan, MD, PhD, DSC, corresponding member of the RAS (St-Petersburg)

Prof. V.L.Emanuel, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Prof. O.D.Yagmourov, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

EXECUTIVE SECRETARY

M.S. Khrabrova, PhD, associate professor (St-Petersburg)

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V.Karunnaya (St-Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DSC (Odessa, Ukraine), Prof. K.Ya. Gurevich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. T.V.Zhdanova, MD, PhD, DSC (Ekaterinburg, Russia), Prof. I.V.Zimin, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. D.D.Ivanov, MD, PhD, DSC (Kiev, Ukraine), Prof. A.J.Karabaeva, MD, PhD, DSC (Alma-Ata, Russia), Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany), Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DSC (Orenburg, Russia), Prof. S.V.Lapin, PhD, scientific staff (St.Petersburg, Russia), Prof. B.G.Lukichev, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. O.A.Nagibovich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. Yu.V. Natochin, MD, PhD, member of the RAS (Moscow), Prof. D.N. Pascalev, MD, PhD, DSC (Varna, Bulgaria), Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. A.V. Sukaloo, MD, PhD, DSC (Minsk, Byelorussia), Prof. D.Tsakiris, MD, PhD, DSC (Thessaloniki, Greece), Prof. V.N.Tkachuk, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DSC (Moscow, Russia), Prof. A.F. Yampolsky, MD, PhD, DSC (Krasnodar, Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

Prof. A.G.KUCHER, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

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 • 2017

Volume 21 • № 2 • 2017

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 07.12.2015 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

профессор доктор медицинских наук А.В. СМИРНОВ (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор Е.М. ШИЛОВ (Москва),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург),
доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Х. Аль-Шукри – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии») (Санкт-Петербург), А.Л. Арьев – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы гериатрической нефрологии») (Санкт-Петербург), С.Ф. Багненко – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Санкт-Петербург), М.М. Батюшин – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России) (Ростов-на-Дону), И.Н. Бобкова – доктор медицинских наук профессор (Москва), В.М. Ермоленко – доктор медицинских наук профессор (Москва), А.М. Есаян – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), Я.Ф. Зверев – доктор медицинских наук профессор (Барнаул), Н.А. Мухин – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Москва), А.В. Набоков – доктор медицинских наук профессор (Германия), Н.Д. Савенкова – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии) (Санкт-Петербург), И.Г. Каюков – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.А. Тотолян – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург), А.Н. Шишкин – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.М. Штуев – доктор медицинских наук профессор (Ульяновск), В.Л. Эмануэль – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), О.Д. Ягмуров – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург).

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук профессор И.Н. Бобкова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; И.В. Зимин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор исторических наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-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; А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ф. Ямпольский (Краснодар, Россия) – доктор медицинских наук профессор

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Для подписки Вы можете пользоваться услугами не только Агентства «Роспечать», но и заказать журнал на почте по каталогу «Пресса России», подписной индекс **43280**, а также на сайте **www.akc.ru**.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие индекс – 45860;
- для индивидуальных подписчиков: годовой индекс – 47959;
- для организаций: на полугодие индекс – 45861;
- для организаций: годовой индекс – 80256.

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 20.01.2017. Подписан в печать 10.02.2017. Формат бумаги 60х90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 15,5. Тираж 800 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>

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2017

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 2017 ГОД**КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
ФПО ПСПБГМУ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Кол-во слушателей	Продолжительность обучения
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	16.01.2017 – 11.02.2017	21	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	16.01.2017 – 11.03.2017	15	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	16.01.2017 – 22.04.2017	6	504 часа
4	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	13.03.2017 – 08.04.2017	21	144 часа
5	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	13.03.2017 – 06.05.2017	15	288 часов
6	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	13.03.2017 – 17.06.2017	6	504 часа
7	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	15.05.2017 – 10.06.2017	15	144 часа
8	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	11.09.2017 – 07.10.2017	21	144 часа
9	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	11.09.2017 – 04.11.2017	15	288 часов
10	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	11.09.2017 – 16.12.2017	6	504 часа
11	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	13.11.2017 – 09.12.2017	15	144 часа

Заведующий кафедрой – профессор д-р мед. наук Есаян Ашот Мовсесович

Тел/факс: +7 (812) 234-91-91

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Зав. учебной частью – доцент канд. мед. наук Яковенко Александр Александрович

E-mail: leptin-rulit@mail.ru

По всем вопросам оформления документов на циклы обращаться к старшему лаборанту кафедры Нимгировой Айсе Николаевне

Тел: +7 (905) 209-93-73

E-mail: nimgirova@gmail.com

<p>ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ-2017</p> <p>ШИЛОВ Е.М., ДЕДОВ И.И. Приветствие участникам Форума</p>	9	<p>WELCOME TO WORLD KIDNEY DAY</p> <p>SHILOV E.M., DEDOV I.I. Welcome to the participants of the Forum</p>
<p>ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ</p> <p>ЧАБА П. КОВЕСДИ, СЬЮЗАН ФУРС, КАРМИН ЗОККАЛИ Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии</p>	10	<p>LEADING ARTICLE</p> <p>CSABA P. KOVESDY, SUSAN FURTH, CARMINE ZOCCALI Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic</p>
<p>СМИРНОВ А.В., КАЮКОВ И.Г., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении</p>	20	<p>SMIRNOV A.V., KAYUKOV I.G., RUMYANTSEV A.Sh. Problem of the assesment of glomerular filtration rate in obesity</p>
<p>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</p> <p>КУЗЬМИН О.Б., ЖЕЖА В.В., БЕЛЯНИН В.В., БУЧНЕВА Н.В., ЛАНДАРЬ Л.Н., СЕРДЮК С.В. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек</p>	24	<p>REVIEWS AND LECTURES</p> <p>KUZMIN O.B., ZHEZHA V.V., BELAYNIN V.V., BUCHNEVA N.V., LANDAR L.N., SERDYUK S.V. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients</p>
<p>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования</p> <p>БОБКОВА И.Н., ЩУКИНА А.А., ШЕСТАКОВА М.В. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом</p> <p>ШОЛОМОВА В.И., САГИНОВА Е.А., БАЛАЦКИЙ А.В., САМОХОДСКАЯ Л.М., БРОВКО М.Ю., ФРАНЦУЗЕВИЧ Л., КРАСНОВА Т.Н., ЛЕБЕДЕВА М.В., КРАЕВА В.В., МУХИН Н.А. Дисфункция почек у больных с саркоидозом с избыточной массой тела</p> <p>ПЕТРОСЯН Э.К., КОСТЕРЕВА Е.А., НОВИКОВ С.Ю., МОРЕНО И.Г., ШУМИЛОВ П.В. Функциональное состояние почек у подростков с ожирением</p> <p>ПРИХОДИНА Л.С., ПАПИЖ С.В., ЛЕБЕДЕНКОВА М.В., СТОЛЯРЕВИЧ Е.С. Имеются ли ассоциации ожирения с прогрессированием стероид-резистентного нефротического синдрома у детей?</p> <p>ПАПИЖ С.В., ДЛИН В.В., ЛЕОНТЬЕВА И.В., ТУТЕЛЬМАН К.М. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек</p> <p>СЛОБОДЯН Е.И., КАЛАДЗЕ Н.Н., ГОВДАЛЮК А.Л. Цитокины мочи – неинвазивные маркеры клинико-лабораторной ремиссии у детей с хроническим пиелонефритом</p>	<p>33</p> <p>41</p> <p>48</p> <p>56</p> <p>62</p> <p>73</p>	<p>ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations</p> <p>BOBKOVA I.N., SHCHUKINA A.A., SHESTAKOVA M.V. Assessment of nephrin and podocin levels in the urine of patients with diabetes mellitus</p> <p>SHOLOMOVA V.I., SAGINOVA1 E.A., BALATCKII' A.V., SAMOHODSKAIA L.M., BROVKO M.IU., FRANTCUZEVICH L., KRASNOVA T.N., LEBEDEVA M.V., KRAEVA V.V., MUHIN N.A. Renal dysfunction in patients with sarcoidosis with overweight</p> <p>PETROSYAN E.K., KOSTEREVA E.A., NOVIKOV S.Y., MORENO I.G., SHUMILOV P.V. Renal function in adolescents with obesity</p> <p>PRIKHODINA L.S., PAPIZH S.V., LEBEDENKOVA M.V., STOLYAREVICH E.S. Is obesity associated with progression of steroid-resistant nephrotic syndrome in children?</p> <p>PAPIZH S.V., DLIN V.V., LEONTIEVA I.V., TUTELMAN K.M. Risk factors for cardiovascular complications in children with autosomal dominant polycystic kidney disease</p> <p>SLOBODIAN E.I., KALADZE N.N., GOVDALYUK A.L. Urine cytokines are noninvasive markers of clinical and laboratory remission in children with chronic pyelonephritis</p>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования	ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations
<p>КУЛИКОВ А.Н., БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., ОКОВИТЫЙ С.В., ИВАНОВА Г.Т., ИВКИН Д.Ю., ИВКИНА А.С., ЛЕВЫКИНА Е.Н., ЗАРАЙСКИЙ М.И., КАРПОВ А.А., КУЧЕР А.Г., ЗУБИНА И.М., ГАЛКИНА О.В., КАЮКОВ И.Г. Влияние эмпагlifлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью</p>	<p>83 KULIKOV A.N., BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., OKOVITYI' S.V., IVANOVA G.T., IVKIN D.Yu., IVKINA A.S., LEV'KINA E.N., ZARAI'SKII' M.I., KARPOV A.A., KUCHER A.G., ZUBINA I.M., GALKINA O.V., KAIUKOV I.G. Influence of empagliflozin on the kidneys in normoglycemic rats with heart failure</p>
<p>ТАЛАЛАЕВА О.С., ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М., ЖАРИКОВ А.Ю. Зависимость почечных эффектов гистохрома у крыс от использованной дозы</p>	<p>93 TALALAEVA O.S., ZVEREV Ia.F., BRYUKHANOV V.M., ZHARIKOV A.Iu. Dose-dependent histochrome effects of kidney in rats</p>
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ	PRACTICAL NOTES
<p>РУДЕНКО Л.И., БАТЮШИН М.М., МАЦИОНИС А.Э., КАМИНСКИЙ М.Ю., РЕЗНИКОВА Г.Л., МАКАРЕНКО Ю.М. Послеродовой атипичный гемолитико-уремический синдром. Клинические наблюдения и гистологические особенности</p>	<p>98 RUDENKO L.I., BATIUSHIN M.M., MATCIONIS A.E., KAMINSKII' M.Yu., REZNIKOVA G.L., MAKARENKO Yu.M. Postpartum atypical hemolytic uremic syndrome. Clinical observations and histological features</p>
<p>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</p>	<p>110 GUIDELINES FOR AUTHORS</p>

© Шилов Е.М., Дедов И.И., 2017
УДК 616.61.061.3



ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ ФОРУМА

«Всемирный День почки-2017», посвященный патологии почек при ожирении, отмечается в России серией столичных и региональных мероприятий, центральное из которых, Общероссийский Форум в Москве, проводится 13 марта совместно профессиональными ассоциациями Российских нефрологов и эндокринологов. Без совместных скоординированных действий данных профессиональных сообществ невозможно решить эту медицинскую и социальную проблему.

Поставленная ISN проблема имеет огромное общемировое значение для систем здравоохранения и здоровья населения как развитых, так и развивающихся стран. Избыточная масса тела, ожирение и связанные с ними сахарный диабет, артериальная гипертензия с поражением жизненноважных органов мишеней, в том числе почек, приобрели характер мировой пандемии, ведущей к высокой и преждевременной смертности населения. Сахарный диабет, как одно из частых осложнений ожирения, вместе с артериальной гипертензией – главные причины хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности, также приобретших масштабы пандемии.

За последнюю четверть века смертность, связанная с ХБП, выросла на 138%, опережая смертность от сахарного диабета, которая за этот период выросла на 89%.

С учетом международного опыта, направления борьбы с ожирением и ХБП в нашей стране должны включать в себя следующие разделы.

1. Систему государственных мер, направленных на изменение образа жизни: снижение калорийности питания, потребления соли, простых сахаров и расширение физической активности населения.
2. Организацию раннего выявления больных сахарным диабетом и ХБП в группах риска – прежде всего среди людей с высоким индексом массы тела и ожирением.
3. Современные протоколы лекарственной терапии ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии вместе с ренопротективной терапией при наличии признаков ХБП.

Эти вопросы найдут отражение на Пленарной сессии, в образовательной части, а также в программе заседания Профильной комиссии по нефрологии, завершающей работу Форума.

От имени руководства «Ассоциации нефрологов» и «Российской ассоциации эндокринологов» выражаем надежду, что Форум и его результаты станут импульсом развития отечественной эндокринологии и нефрологии для снижения сердечно-сосудистой смертности больных с данными заболеваниями.

Президент «Ассоциации нефрологов»
профессор Е.М. Шилов

Президент «Российской
ассоциации эндокринологов»
академик РАН И.И. Дедов

Поступила в редакцию: 20.01.2017 г.
Принята в печать: 01.02.2017 г.

© Ч.П.Ковесди, С.Фурс, К.Зоккали, 2017
УДК [616 – 056.257+616.61] – 036.2 (73) +(45)

Чаба П. Ковесди^{1,2}, Сьюзан Фурс³, Кармин Зоккали⁴

От имени Организационного Комитета Всемирного Дня Почки*

ОЖИРЕНИЕ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК: СКРЫТЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЭПИДЕМИИ

¹Отделение Нефрологии Медицинского факультета Научного Центра Здоровья Университета Теннесси, Мемфис, Теннесси, США; ²Отдел Нефрологии Мемфисского Медицинского Центра Ветеранов Армии, Мемфис, Теннесси, США; ³Отделение Педиатрии, Медицинская школа Перельмана Университета Пенсильвании, Филадельфия, Пенсильвания, США; ⁴Центр Научных Исследований Института Клинической Физиологии, Отдел Клинической Эпидемиологии и Патопфизиологии Заболеваний Почек и Гипертензии, Калабрия, Италия

Csaba P. Kovesdy, MD^{1,2}, Susan Furth, MD³, Carmine Zoccali MD⁴

on behalf of the World Kidney Day Steering Committee*

OBESITY AND KIDNEY DISEASE: HIDDEN CONSEQUENCES OF THE EPIDEMIC

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, United States; ²Nephrology Section, Memphis VA Medical Center, Memphis, TN, United States; ³Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States; ⁴CNR – IFC Clinical Epidemiology and Pathophysiology of Renal Diseases and Hypertension, Reggio Calabria, Italy

РЕФЕРАТ

Ожирение стало всемирной эпидемией, и, по прогнозам, его распространенность в ближайшем десятилетии увеличится на 40%. Растущая распространенность ожирения оказывает влияние на риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, а также хронической болезни почек (ХБП). Высокий индекс массы тела – один из наиболее значимых факторов риска ХБП. У лиц с ожирением в ответ на увеличение метаболических потребностей избыточной массы тела развивается компенсаторная гиперфилтрация. Увеличение внутривенного давления может привести к повреждению почек и повышению риска развития ХБП в отдаленном периоде. В последние годы частота развития гломерулопатии, ассоциированной с ожирением, выросла в 10 раз. Кроме того, показано, что ожирение является фактором риска нефролитиаза и ряда злокачественных новообразований, в том числе рака почки. В этом году Инициатива «Всемирный День Почки» выдвигает образовательную программу, которая разъясняет опасные последствия ожирения и его связь с заболеваниями почек, пропагандирует здоровый образ жизни и мероприятия по его формированию как доступную основу профилактики неблагоприятных последствий ожирения.

Ключевые слова: ожирение, хроническая болезнь почек, нефролитиаз, рак почки, профилактика.

ABSTRACT

Obesity has become a worldwide epidemic, and its prevalence has been projected to grow by 40% in the next decade. This increasing prevalence has implications for the risk of diabetes, cardiovascular disease and also for Chronic Kidney Disease. A high body mass index is one of the strongest risk factors for new-onset Chronic Kidney Disease. In individuals affected by obesity, a compensatory hyperfiltration occurs to meet the heightened metabolic demands of the increased body weight. The increase in intraglomerular pressure can damage the kidneys and raise the risk of developing Chronic Kidney Disease in the long-term. The incidence of obesity-related glomerulopathy has increased ten-fold in recent years. Obesity has also been shown to be a risk factor for nephrolithiasis, and for a number of malignancies including kidney cancer. This year the World Kidney Day promotes education on the harmful consequences of obesity and its association with kidney disease, advocating healthy lifestyle and health policy measures that makes preventive behaviors an affordable option.

Key words: obesity, chronic kidney disease, nephrolithiasis, kidney cancer, prevention.

ВВЕДЕНИЕ

В 2014 г. более чем у 600 миллионов взрослых (от 18 лет и старше) во всем мире было констатировано наличие ожирения. Ожирение – значи-

мый фактор риска поражения почек. Оно увеличивает вероятность развития основных факторов риска хронической болезни почек (ХБП), таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия

Всемирный День Почки, Международное Общество Нефрологов, в сотрудничестве с Международной Федерацией Почечных Фондов. Rues de Fabriques 1B, 1000, Brussels, Belgium. E-mail: myriam@worldkidneyday.org

* Члены Организационного Комитета Всемирного Дня Почки: Филип Кам Тао Ли, Гильермо Гарсиа-Гарсиа, Мохамед Бенджанем-Гарби, Рик Боллерт, Софи Дюпюи, Тимур Эрк, Камьяр Калантар-Заде, Чаба Ковесди, Шарлотт Осафо, Мигэль С Риелла, Елена Захарова.

(АГ), и оказывает непосредственное влияние на развитие ХБП и терминальной почечной недостаточности (тПН). У лиц, страдающих ожирением, формируется гиперфилтрация, по-видимому, как компенсаторная реакция, позволяющая обеспечить возросшие метаболические потребности организма при увеличении массы тела. Повышение внутривенного давления может привести к повреждению почечных структур и увеличению риска развития ХБП в отдаленном периоде.

Положительным моментом является то, что ожирение, а также ассоциированная с ним ХБП, в значительной мере предотвратимы. Просвещение и повышение информированности о рисках ожирения и пользе здорового образа жизни, в том числе правильного питания и физической активности, могут оказать существенную помощь в профилактике ожирения и заболеваний почек. В этой статье, приуроченной к Всемирному Дню Почек-2017, проведен анализ взаимосвязи между ожирением и поражением почек.

Эпидемиология ожирения у взрослых и детей

За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения (ИМТ ≥ 25 кг/м²) у взрослых во всем мире существенно увеличилась [1]. В 2013–2014 гг. в США скорректированная на возраст распространенность ожирения составила 35% у мужчин и 40,4% у женщин [2]. Проблема ожирения также затрагивает детей. В США в 2011–2014 гг. распространенность ожирения у детей и подростков в возрасте 2–19 лет составила 17%, а крайней степени ожирения – 5,8%. Прирост распространенности ожирения является глобальной проблемой [3, 4], прогнозируют, что в следующем десятилетии он достигнет 40% по всему миру. В странах с низким и средним уровнем дохода в настоящее время наблюдается переход от нормальной массы тела к избыточной и ожирению. Это та же тенденция, которая наблюдалась несколько десятилетий назад в части Европейских стран и США [5]. Такое увеличение распространенности ожирения вносит вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХБП. Высокий индекс массы тела (ИМТ) – один из наиболее значимых факторов риска развития ХБП [6, 7].

Определения ожирения чаще всего основаны на величине ИМТ (т.е. массы тела [в кг], разделенной на квадрат роста [в м]). Значение ИМТ в интервале от 18,5 до 25 кг/м², согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ),

считают нормальным, ИМТ в пределах от 25 до 30 кг/м² рассматривают как избыточную массу тела, а ИМТ > 30 кг/м² – как ожирение. Несмотря на то, что ИМТ легко рассчитать, этот показатель не позволяет оценить характер распределения жировой массы. Так, у лиц с хорошо развитой мускулатурой или с преимущественно подкожным распределением жира ИМТ может быть таким же, как и у лиц с преимущественно интраабдоминальным (висцеральным) ожирением. Высокое значение ИМТ при висцеральном ожирении ассоциировано с гораздо более высоким риском метаболических нарушений и ССЗ. Альтернативные показатели, точнее характеризующие избыток висцерального жира, включают окружность талии (ОТ) и соотношение окружностей талии и бедер (ОТ/ОБ): > 102 см и $> 0,9$ у мужчин; и > 88 см и $> 0,8$ у женщин соответственно. Показано, что для корректной классификации ожирения при ХБП критерий ОТ превосходит критерий ИМТ.

Взаимосвязь ожирения с ХБП и другими осложнениями со стороны почек

В многочисленных популяционных исследованиях обнаружена ассоциация между показателем ожирения и развитием и прогрессированием ХБП (таблица).

У лиц без заболеваний почек увеличение ИМТ ассоциировано с наличием [8] и появлением [9–11] протеинурии. По данным многочисленных крупных популяционных исследований, более высокие значения ИМТ оказались связаны с наличием [8, 12] или возникновением снижения расчетной СКФ [9, 10, 13], а также с более быстрыми темпами дальнейшего падения рСКФ [14] и развитием тПН [15–18]. У пациентов с предсуществующей ХБП повышение ИМТ, ожирение II степени и выше было ассоциировано с более быстрым прогрессированием ХБП [19]. В нескольких исследованиях, оценивавших взаимосвязь между ХБП и абдоминальным ожирением (диагностированным по величине ОТ и соотношению ОТ/ОБ), описана ассоциация между более высокими значениями охвата талии и бедер и альбуминурией [20], снижением СКФ [8] и развитием тПН [21] независимо от уровня ИМТ.

Увеличение количества висцеральной жировой ткани, измеренной при компьютерной томографии, ассоциировано с большей распространенностью альбуминурии у мужчин [22]. Наличие независимой от величины ИМТ ассоциации между абдоминальным ожирением и худшими почечными исходами также описано при изучении смерт-

**Исследования, в которых изучалась ассоциация ожирения
с различными показателями ХБП**

Исследование	Пациенты	Воздействие	Исходы	Результаты	Комментарии
PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease – Профилактика терминального поражения почек и сосудов) [8]	7676 голландцев без сахарного диабета	Повышенный ИМТ (избыточная масса тела и ожирение*) и центральный тип распределения жира (соотношение ОТ/ОБ)	-Наличие альбуминурии в пределах 30–300 мг/сут Повышение или снижение СКФ	Ожирение + центральный тип распределения жира: повышенный риск альбуминурии Ожирение +/- центральный тип распределения жира: повышенный риск увеличения СКФ Центральный тип распределения жира +/- ожирение ассоциирован со снижением фильтрации	Перекрестный анализ
Multinational study of hypertensive outpatients [20] Многонациональное исследование амбулаторных пациентов с АГ [20]	20 828 больных из 26 стран	ИМТ и окружность талии	Распространенность альбуминурии, оцениваемая с помощью тест-полосок	Большой размер окружности талии ассоциирован с альбуминурией независимо от ИМТ	Перекрестный анализ
Framingham Multi-Detector Computed Tomography (MDCT) cohort [22] Когорта участников Фрамингемского исследования, которым проводилась мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) [22]	3099 участников	Висцеральная жировая ткань и подкожная жировая ткань	Распространенность повышения соотношения альбумин/креатинин в моче > 25 мг/г у женщин и > 17 мг/г у мужчин	Выявлена ассоциация между висцеральной жировой тканью и альбуминурией у мужчин, но не у женщин	Перекрестный анализ
CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults – Исследование развития риска поражения коронарных артерий у молодых людей) [11]	2354 участник, обследованных амбулаторно, в возрасте 28–40 лет с нормальной функцией почек	Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²) Факторы, связанные с диетой и образом жизни	Появление микроальбуминурии	Ожирение (ОШ 1,9) и неправильное питание (ОШ 2,0) ассоциированы с появлением альбуминурии	Низкое число событий
Hypertension Detection and Follow-Up Program [10] Диагностика АГ и программа наблюдения [10]	5897 взрослых пациентов с АГ	С избыточной массой тела и ожирением, критерий ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ	Заболеваемость ХБП (белок «1+» и более в общем анализе мочи и/или рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²)	Как избыточная масса тела (ОШ 1,21), так и ожирение (ОШ 1,40) ассоциированы с развитием ХБП	После исключения больных с сахарным диабетом результаты не изменились
Framingham Offspring Study [9] Фрамингемское исследование потомков	2676 лиц без ХБП 3 стадии	Высокий ИМТ* по сравнению с нормальным	Наступление ХБП 3 стадии Появление протеинурии	После поправки повышение ИМТ не ассоциировано с ХБП 3 стадии Повышение ИМТ ассоциировано с риском появления протеинурии	Преимущественно белые участники, ограничение по географическому признаку
Physicians' Health Study [13] Изучение здоровья врачей	11 104 исходно здоровых мужчины в США	Квантили ИМТ Увеличение ИМТ в динамике (по сравнению со стабильным ИМТ)	Впервые выявленное снижение рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	Более высокий исходный ИМТ и увеличение ИМТ в динамике ассоциированы с увеличением риска развития ХБП	Исключительно мужчины
Nation-wide US Veterans Administration cohort [14] Национальная когорта Управления по делам ветеранов США	3 376 187 ветеранов войны в США с исходной рСКФ≥60 мл/мин/1,73 м ²	Категории ИМТ от <20 до >50 кг/м ²	Быстрое снижение функции почек (резкий спад кривой рСКФ: > 5 мл/мин/1,73 м ²)	ИМТ > 30 кг/м ² ассоциирован с быстрым снижением функции почек	Ассоциации более выражены у лиц пожилого возраста

Продолжение таблицы

Nation-wide population-based study from Sweden [12] Национальное популяционное исследование в Швеции	926 шведов с умеренно выраженной и тяжелой ХБП по сравнению с контролем (n=998)	ИМТ \geq 25 по сравнению с <25 кг/м ²	ХБП по сравнению с отсутствием ХБП	Более высокий ИМТ ассоциирован с трехкратным увеличением риска ХБП	-Риск наиболее высокий при сахарном диабете, но также существенно повышен при отсутствии сахарного диабета
Nation-wide population based study in Israel [17] Национальное популяционное исследование в Израиле	1 194 704 подростка мужского и женского пола, обследованных при приеме на службу в армию	Повышенный ИМТ (избыточная масса тела и ожирение) по сравнению с нормальным ИМТ*	Развитие ТПН	Избыточная масса тела (ОР 3,0) и ожирение (ОР 6,89) ассоциированы с повышенным риском ТПН	Наиболее сильные ассоциации наблюдались для ТПН диабетической этиологии, но также были значимо повышены при недиабетической ТПН
The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT-1) [15]	74 986 взрослых норвежцев	Категории ИМТ*	Развитие ТПН или почечная смерть	ИМТ > 30 кг/м ² ассоциирован с худшими исходами	У лиц с АД < 120/80 мм рт. ст. ассоциации отсутствовали
Community-based screening in Okinawa, Japan [16] Популяционный скрининг в Окинаве, Япония	100 753 индивидуума в возрасте > 20 лет	Квартили ИМТ	Развитие ТПН	Повышенный ИМТ ассоциирован с увеличением риска ТПН у мужчин, но не у женщин	Средний ИМТ в Японии ниже, чем в западных странах
Nation-wide US Veterans Administration cohort [19] Национальная когорта Управления по делам ветеранов США	453 946 ветеранов войны в США с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	Категории ИМТ от < 20 до > 50 кг/м ²	Развитие ТПН Удвоение концентрации креатинина в сыворотке крови Спад кривой рСКФ	Умеренное и тяжелое ожирение ассоциировано с худшими почечными исходами	Ассоциация присутствовала, но была слабее у пациентов с более поздними стадиями ХБП
Kaiser Permanente Northern California [18] Северо-Калифорнийское отделение консорциума Kaiser Permanente	320 252 взрослых участника с исходным наличием и отсутствием ХБП	Избыточная масса тела, ожирение I, II степени и крайняя степень ожирения по сравнению с нормальным ИМТ*	Развитие ТПН	Линейное увеличение риска развития ТПН при повышении категории ИМТ	Ассоциации сохранялись после поправки на сахарный диабет, АД и исходное наличие ХБП
REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke – Причины географических и расовых различий при инсульте) [21]	30 239 участников	Увеличение окружности талии или ИМТ	Развитие ТПН	Увеличение ИМТ выше нормы не ассоциировано с ТПН после поправки на окружность талии Большой размер окружности талии ассоциирован с ТПН	Ассоциация между окружностью талии и ТПН стала статистически значимой после поправки на сопутствующие заболевания и исходные уровни рСКФ и протеинурии

* Нормальная масса тела: ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²; избыточная масса тела: ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м²; ожирение I степени: ИМТ от 30,0 до 34,9 кг/м²; ожирение II степени: ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м²; ожирение III степени: ИМТ \geq 40 кг/м².

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АКМ – соотношение альбумин/креатинин в моче.

ности у пациентов с ТПН [23] и у реципиентов почечного трансплантата [24]. Эти данные свидетельствуют о непосредственном влиянии висцеральной жировой ткани на почки. В целом взаимосвязь между ожирением и неблагоприятными почечными исходами сохраняется даже после поправки на возможные факторы, опосредующие сердечно-сосудистые и метаболические эффекты ожирения – такие как высокое АД и сахарный

диабет, что свидетельствует о том, что ожирение может влиять на функцию почек посредством механизмов, частично не связанных с этими осложнениями (см. ниже).

Отрицательное воздействие ожирения на почки распространяется на другие осложнения, такие как нефролитиаз и злокачественные новообразования почек. Повышение ИМТ ассоциировано с увеличением распространенности [25] и забо-

леваемости [26, 27] нефролитоазом. Более того, прибавка массы тела с течением времени, как и бóльший исходный показатель ОТ, также были ассоциированы с более высокой заболеваемостью нефролитоазом [27]. Ожирение ассоциировано с различными видами злокачественных новообразований, в частности, с раком почки. В популяционном исследовании с участием 5,24 миллионов жителей Великобритании увеличение ИМТ на 5 кг/м^2 было ассоциировано с повышением риска рака почки на 25%, причем 10% всех случаев рака почки приходились на лиц с избыточной массой тела [28]. В другом крупном исследовании, посвященном анализу глобального влияния ожирения на злокачественные новообразования, было показано что 17% и 26% всех случаев рака почки у мужчин и женщин приходились на лиц с избыточной массой тела соответственно [29]. Как показал мета-анализ, включавший 221 исследование (в том числе 17, посвященных непосредственно раку почки), ассоциация между ожирением и раком почки оказалась устойчивой как у мужчин, так и у женщин в различных странах мира. Среди всех злокачественных новообразований, оцениваемых в этом мета-анализе, рак почки занимал третье место по степени риска, ассоциированного с ожирением (относительный риск при повышении ИМТ на 5 кг/м^2 : 1,24, 95% ДИ 1,20–1,28, $p < 0,0001$) [30].

Механизмы, лежащие в основе воздействия ожирения на почки

Ожирение приводит к целому комплексу метаболических нарушений, которые оказывают различное повреждающее действие на почки. Точные механизмы, посредством которых ожирение может ухудшить течение или привести к развитию ХБП, по-прежнему не установлены. Сам факт, что у большинства лиц с ожирением не развивается ХБП и что до 25% лиц с ожирением считаются «метаболически здоровыми», свидетельствует о том, что самого по себе увеличения массы тела недостаточно для индукции повреждения почек [31]. Некоторые из неблагоприятных последствий воздействия ожирения на почки могут быть результатом развивающихся в дальнейшем коморбидных состояний, таких как сахарный диабет или АГ, но выделяют также непосредственное влияние жировой ткани на почки, связанное с эндокринной активностью продуцируемых адипоцитами веществ, среди которых важная роль принадлежит адипонектину [32], лептину [33] и резистину [34] (рис. 1). В результате запускаются це-

лый ряд процессов, в том числе воспаление [35], оксидативный стресс [36], нарушение метаболизма липидов [37], активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [38], увеличение продукции инсулина и формирование инсулинорезистентности [39, 40].

Вышеуказанные воздействия приводят к специфическим патологическим изменениям в почках [41] и могут лежать в основе увеличения риска ХБП, обнаруживаемого в наблюдательных исследованиях. Патологические изменения включают эктопическое накопление липидов [42] и увеличение количества жировых отложений в почеч-



Рис. 1. Предполагаемые механизмы развития хронической болезни почек при ожирении.

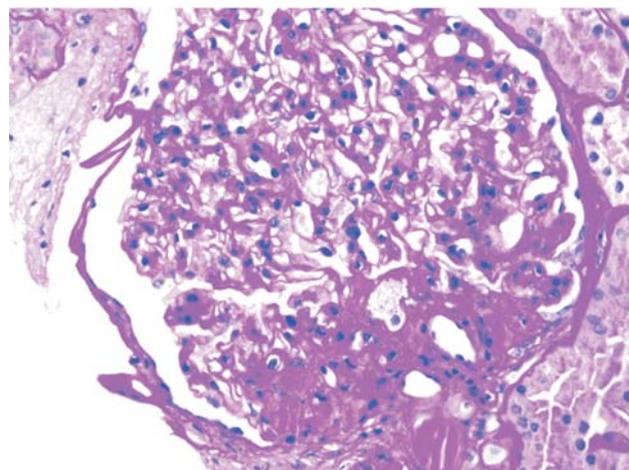


Рис. 2. Связанный с ожирением перихиллярный вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза на фоне гломеруломегалии. ШИК-реакция, исходное увеличение 400. Приведено с разрешения Dr. Patrick D. Walker, MD; Arkana Laboratories, Little Rock, AR

ном синусе [43, 44], развитие клубочковой гипертензии и увеличение проницаемости клубочков вследствие индуцированного гиперфилтрацией повреждения гломерулярного фильтрационного барьера [45] и, в конечном счете, развитие гломеруломегалии [46] и фокального или сегментарного гломерулосклероза [41] (рис. 2).

Частота развития так называемой гломерулопатии, ассоциированной с ожирением (ГАО), за период с 1986 по 2000 г. возросла в 10 раз [41]. Важно отметить, что ГАО часто сочетается с патологическими процессами, обусловленными другими состояниями или пожилым возрастом, что приводит к более выраженному поражению почек у больных с высоким АД [47] или у пожилых пациентов [14, 39].

Ожирение ассоциировано с рядом факторов риска, вносящих вклад в более высокую заболеваемость и распространенность нефролитиаза. Более высокая масса тела ассоциирована с более низким значением рН мочи [48] и повышенной экскрецией с мочой оксалатов [49], мочевой кислоты, натрия и фосфатов [50]. Диета, богатая белком и натрием, может способствовать закислению мочи и снижению в ней концентрации цитрата, что также повышает риск камнеобразования. Инсулинорезистентность, характерная для ожирения, также может предрасполагать к нефролитиазу [51], влияя на Na/H-транспортер в канальцах [52] и аммонийногенез [53] и способствуя поддержанию кислой реакции мочи [54]. Усложняет картину тот факт, что некоторые методы снижения массы тела способствуют скорее увеличению, чем снижению риска камнеобразования, например, операции на желудке могут привести к значительному возрастанию всасывания оксалатов в кишечнике и повышению риска нефролитиаза [55].

Механизмы, лежащие в основе увеличения риска рака почки, наблюдаемого у лиц с ожирением, изучены недостаточно. Стимулирующее влияние на рост разных типов опухолевых клеток могут оказывать инсулинорезистентность с последующей хронической гиперинсулинемией, увеличение продукции инсулиноподобного фактора роста 1, а также комплекс многочисленных вторичных гуморальных эффектов [56]. И уже в самое последнее время в качестве дополнительных эндокринных воздействий жировой ткани [57] стали рассматривать ее влияние на иммунитет [58] и формирование воспалительного окружения, оказывающие комплексное воздействие на механизмы канцерогенеза [59, 60].

Ожирение у пациентов с далеко зашедшими стадиями заболеваний почек: необходим дифференцированный подход

Учитывая вышеизложенные доказательства чрезвычайно неблагоприятного влияния ожирения на различные патологические процессы, представляется парадоксальным наличие стойкой ассоциации ожирения с более низкой смертностью у пациентов с тяжелой ХБП [19, 61] и тПН [62, 63]. Аналогичная «парадоксальная» ассоциация также была описана в других популяциях, например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [64], хронической обструктивной болезнью легких [65] ревматоидным артритом [66] и даже просто у лиц пожилого возраста [67]. Возможно, что кажущийся протективный эффект высокого ИМТ представляет собой следствие несовершенства показателя ИМТ как критерия ожирения, поскольку он не позволяет отличать влияние ожирения от влияния повышенной нежировой массы. И действительно, в тех исследованиях, где влияние большего размера окружности талии и повышенного ИМТ изучали отдельно, прямая взаимосвязь со смертностью не наблюдалась [23, 24]. Кроме того, показано, что как минимум некоторые положительные эффекты, связанные с повышенным ИМТ, объясняются наличием более высокой мышечной массы [63, 68]. Тем не менее, имеются доказательства, свидетельствующие, что увеличение количества жировой ткани, особенно подкожной (невисцеральной), также может быть ассоциировано с лучшими исходами у пациентов с тПН [62]. Такие преимущества действительно могут присутствовать у пациентов с очень низкой ожидаемой ближайшей продолжительностью жизни (как например, у большинства пациентов с тПН) [69]. Так, исследования, в которых изучали ассоциацию ИМТ с выживаемостью при тПН в различные сроки, продемонстрировали резкий контраст между протективными краткосрочными эффектами и неблагоприятными отдаленными последствиями повышенного ИМТ [70]. Предполагается, что существуют несколько преимуществ более высокой массы тела, особенно у ослабленных лиц. К ним относятся лучший нутритивный статус, присутствующий, как правило, у лиц с ожирением, и обеспечивающий лучшие белково-энергетические резервы в случае острого заболевания; а также более высокая мышечная масса с большим антиоксидантным потенциалом [63], снижение циркулирующего актина и повышение содержания гельсолина в плазме крови [71], что ассоциировано с лучшими исходами. Други-

ми предполагаемыми преимуществами ожирения являются более стабильная гемодинамика с уменьшением выраженности ответа на стресс и повышенную активность симпатической и ренин-ангиотензиновой систем [72], увеличение продукции жировой тканью адипонектинов [73] и растворимой формы рецепторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [74], нейтрализующей неблагоприятные эффекты ФНО- α ; увеличение связывания циркулирующих эндотоксинов [75] за счет повышенного холестерина, как правило, характерного для ожирения; секвестрация уремических токсинов в жировой ткани [76].

Потенциальные возможности лечения ожирения

Ожирение вызывает прямое повреждение почек вследствие нарушенного синтеза жировой тканью различных цитокинов с нефротоксическим действием, а также опосредованное – за счет индукции развития сахарного диабета и АГ, являющихся наиболее значимыми факторами риска ХБП. Возможно, благодаря преимуществам ожирения в отношении выживаемости при ХБП, распространенность тПН достигла пикового значения как в США [77], так и в Европе [78]. Разработка стратегии по контролю на популяционном уровне эпидемии ХБП, связанной с ожирением, и по предупреждению у пациентов с ожирением прогрессирования ХБП до стадии почечной недостаточности является мучительно сложной задачей, с которой в настоящее время сталкиваются организаторы здравоохранения, руководители медицинских учреждений и нефрологическое общество.

Борьба с ХБП на популяционном уровне

Крупные нефрологические ассоциации, в том числе Международное Общество Нефрологов (International Society of Nephrology, ISN), Международная федерация Почечных фондов (International Federation of the Kidney Foundation, IFKF), Европейская нефрологическая ассоциация (European renal association, ERA-EDTA) и различные национальные сообщества, призывают к проведению на популяционном уровне мероприятий по профилактике и лечению ХБП на ранней стадии. В США 10-летняя целевая программа в сфере здравоохранения «Здоровые люди 2020» (Healthy People 2020), пропагандирующая здоровый образ жизни и профилактику, направлена как на ХБП, так и на ожирение. Первым шагом к разработке мероприятий по охране здоровья служат опросы

для выявления больных с ожирением, в частности, лиц с высоким риском ХБП (например, пациентов с ожирением и АГ и/или сахарным диабетом) и лиц, не получающих лечение в полном объеме. Целью проведения таких опросов является информирование таких пациентов о том, что у них существует потенциальный риск развития ХБП. Приоритетным для определения целей и средств модификации риска является накопление доказательств того, что современные вмешательства по снижению риска ХБП при ожирении эффективны и доступны. Необходимо адекватно документировать уже накопленные знания о риске ХБП и о пользе мероприятий по первичной и вторичной профилактике ХБП у лиц с ожирением, а также проводить новые исследования в этой популяции для восполнения имеющихся пробелов в знаниях (см. ниже). Наконец, наблюдательные программы для мониторинга прогрессирования ХБП у лиц с выявленным повышенным риском и оценка эффективности уже действующих профилактических программ [79] являются третьим основным элементом стратегии эффективной профилактики ХБП в популяции.

Успешно действующие системы наблюдения за больными с ХБП уже внедрены в некоторых странах, например, в Великобритании [80]. Там была развернута кампания по распространению и применению рекомендаций K-DOQI по ХБП на уровне первичного звена оказания медицинской помощи в рамках Национальной Службы Здравоохранения Великобритании (UK National Health Service). Это постепенно повысило степень внедрения рекомендаций K-DOQI, а также благодаря системе поощрения врачей общей практики в Великобритании к выявлению ХБП привело к впечатляющему улучшению диагностики и лечения ХБП, т.е. лучшему контролю АГ и более частому применению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II [80]. Эта система может служить платформой для улучшения профилактики ХБП, ассоциированной с ожирением. Кампании, направленные на снижение бремени ожирения, сейчас в центре внимания во всем мире и настоятельно рекомендуются ВОЗ. Ожидается, что они позволят снизить частоту возникновения связанных с ожирением осложнений, в том числе ХБП. Тем не менее, цели, непосредственно связанные с ожирением у пациентов с ХБП и ожирением, по-прежнему нечетко сформулированы, во многом из-за недостаточного числа высококачественных доказательств, полученных в интервенционных

исследованиях по модификации ожирения у пациентов с ХБП [81].

Профилактика прогрессирования ХБП у пациентов с ХБП и ожирением

Наблюдательные исследования у метаболически здоровых лиц с ожирением продемонстрировали, что фенотип ожирения, не ассоциированный с метаболическими нарушениями как таковыми, является предиктором более высокого риска развития ХБП [82], свидетельствуя, что ожирение само по себе может вызывать дисфункцию и повреждение почек даже при отсутствии сахарного диабета или АГ (см. выше). Показано, что у больных с сахарным диабетом с избыточной массой тела или у пациентов с ожирением изменение образа жизни, включая ограничение калорийности пищи и увеличение физической активности, снижает риск развития ХБП на 30% по сравнению со стандартным ведением, основанным лишь на обучении и поддержке в лечении диабета, хотя и не влияет на частоту развития сердечно-сосудистых событий [83]. Этот протективный эффект отчасти был обусловлен снижением массы тела, уровня гликированного гемоглобина и систолического АД. При этом никаких нежелательных явлений со стороны почек отмечено не было [83]. В недавно проведенном мета-анализе, сравнивающем результаты экспериментальных исследований у пациентов с ХБП и ожирением, вмешательства, направленные на снижение массы тела, демонстрировали последовательное снижение АД, уменьшение клубочковой гиперfiltrации и протеинурии [81]. Тщательный ретроспективный анализ исследования REIN показал, что нефропротективный эффект ингибиторов АПФ у пациентов с ХБП и протеинурией был максимально выражен при ХБП с ожирением и минимален при ХБП с нормальным или низким ИМТ [84]. Следует отметить, что отдельным пациентам с ХБП и тПН, в том числе диализным больным, включенным в лист ожидания трансплантации, предлагается проведение бариатрических операций [85–87].

В целом эти экспериментальные результаты обеспечили доказательства концепции о пользе снижения массы тела и терапии ингибиторами АПФ при лечении ХБП у лиц с ожирением. Результаты некоторых исследований, свидетельствующие о положительном влиянии увеличения ИМТ на выживаемость пациентов с ХБП, по-прежнему требуют объяснения [88]. Эти данные ограничивают наши возможности по формулировке четких рекомендаций относительно поль-

зы и безопасности снижения массы тела у лиц с более поздними стадиями ХБП. Рекомендации по изменению образа жизни с целью снижения массы тела у лиц с ожирением и риском ХБП или с ранней стадией ХБП представляются оправданными, в особенности рекомендации по контролю сахарного диабета и АГ. Поскольку независимое влияние контроля над ожирением на возникновение и прогрессирование ХБП трудно отделить от влияния АГ и сахарного диабета 2-го типа, рекомендации по снижению массы тела у небольшой части метаболически здоровых лиц с ожирением и без АГ остаются по-прежнему не подтвержденными. Все эти соображения свидетельствуют о том, что к лечению избыточной массы тела и ожирения у пациентов с поздними стадиями ХБП или другими значимыми сопутствующими заболеваниями следует подходить осторожно, с учетом ожидаемой пользы и возможных последствий снижения массы тела на протяжении жизни каждого конкретного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общемировая эпидемия ожирения многообразно воздействует на население Земного шара. Заболевания почек, включая ХБП, нефролитиаз и рак почки, входят в число наиболее пагубных последствий ожирения, но, помимо этого, имеется широкий диапазон других неблагоприятных последствий, приводящих в конечном итоге к значительному повышению заболеваемости и смертности и увеличению личных и общественных затрат на лечение. Проводимые на популяционном уровне мероприятия по контролю ожирения могут оказывать положительное влияние на профилактику развития или замедление прогрессирования ХБП. На все медицинское сообщество возложена задача по разработке долгосрочной стратегии, направленной на улучшение понимания взаимосвязи между ожирением и заболеваниями почек и определение оптимальных путей противодействия им. Всемирный День Почек-2017 дает большие возможности повысить уровень образования и информированности в этом направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386:2287-2323
2. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD et al. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*

2016;315:2284-2291

3. Cattaneo A, Monasta L, Stamatakis E et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. *Obes Rev* 2010; 11:389-398
4. Olaya B, Moneta MV, Pez O et al. Country-level and individual correlates of overweight and obesity among primary school children: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health* 2015; 15:475
5. Subramanian SV, Perkins JM, Ozaltin E, Davey SG: Weight of nations: a socioeconomic analysis of women in low- to middle-income countries. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:413-421
6. Tsujimoto T, Sairenchi T, Iso H et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage ≥ 3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol* 2014; 24:444-451
7. Elsayed EF, Sarnak MJ, Tighiouart H et al. Waist-to-hip ratio, body mass index, and subsequent kidney disease and death. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:29-38
8. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:733-741
9. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:39-48
10. Kramer H, Luke A, Bidani A et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:587-594
11. Chang A, Van HL, Jacobs DR et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:267-275
12. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1695-1702
13. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:871-880
14. Lu JL, Molnar MZ, Naseer A et al. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:704-714
15. Munkhaugen J, Lydersen S, Wideroe TE, Hallan S: Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:638-646
16. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65:1870-1876
17. Vivante A, Golan E, Tzur D et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012; 172:1644-1650
18. Hsu C, McCulloch C, Iribarren C et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144:21-28
19. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ et al. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:2088-2096
20. Thoenes M, Reil JC, Khan BV et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:577-585
21. Kramer H, Gutierrez OM, Judd SE et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67:62-69
22. Foster MC, Hwang SJ, Massaro JM et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:1284-1289
23. Postorino M, Marino C, Tripepi G et al. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1265-1272
24. Kovesdy CP, Czira ME, Ruda A et al. Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10:2644-2651
25. Scales CD, Jr, Smith AC, Hanley JM et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012; 62:160-165
26. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. Body size and risk of kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1645-1652
27. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293:455-462
28. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384:755-765
29. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015; 16:36-46
30. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569-578
31. Bluher M: The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21:38-43
32. Sharma K: The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int* 2009; 76:145-148
33. Wolf G, Ziyadeh FN: Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151:175-183
34. Ellington AA, Malik AR, Klee GG et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension* 2007; 50:708-714
35. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17:4-12
36. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752-1761
37. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF: An update on the lipid nephrotoxicity hypothesis. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:713-721
38. Ruster C, Wolf G: The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013; 33:44-53
39. Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT et al. Fast-ing insulin modifies the relation between age and renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1587-1592
40. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607
41. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498-1509
42. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:417-426
43. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011;58:784-790
44. Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1211-1217
45. Knight SF, Quigley JE, Yuan J et al. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet. *Hypertension* 2008; 51:352-359
46. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Kanzaki G et al. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:735-741
47. Ribstein J, du CG, Mimran A: Combined renal effects of overweight and hypertension. *Hypertension* 1995; 26:610-615
48. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004; 65:1422-1425
49. Lemann J, Jr., Pleuss JA, Worcester EM et al. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int* 1996; 49:200-208
50. Siener R, Glatz S, Nicolay C, Hesse A: The role of overweight and obesity in calcium oxalate stone formation. *Obes Res* 2004; 12:106-113
51. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005; 68:1230-1235
52. Klisic J, Hu MC, Nief V et al. Insulin activates Na(+)/H(+)

- exchanger 3: biphasic response and glucocorticoid dependence. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:F532-F539
53. Chobanian MC, Hammerman MR: Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1987; 253:F1171-F1177
54. Daudon M, Lacour B, Jungers P: Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006; 34:193-199
55. Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int* 2007; 72:100-107
56. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:579-591
57. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS: The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012; 33:547-594
58. Lamas O, Marti A, Martinez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Suppl 3:S42-S45
59. Lim C, Savan R: The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014; 25:257-271
60. Grivninkov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140:883-899
61. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:581-591
62. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:202-210
63. Beddhu S, Pappas LM, Ramkumar N, Samore M. Effects of body size and body composition on survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2366-2372
64. Curtis JP, Selter JG, Wang Y et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165:55-61
65. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR: Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1435-1438
66. Escalante A, Haas RW, del R, I: Paradoxical effect of body mass index on survival in rheumatoid arthritis: role of comorbidity and systemic inflammation. *Arch Intern Med* 2005; 165:1624-1629
67. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, Wu DY: Reverse epidemiology: a spurious hypothesis or a hardcore reality? *Blood Purif* 2005; 23:57-63
68. Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP et al. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2258-2268
69. Dekker FW, de MR, van Dijk PC et al. Survival analysis: time-dependent effects and time-varying risk factors. *Kidney Int* 2008; 74:994-997
70. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT et al. Body size and outcomes on peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2003; 64:1838-1844
71. Lee PS, Sampath K, Karumanchi SA et al. Plasma gelsolin and circulating actin correlate with hemodialysis mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1140-1148
72. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:789-795
73. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney Int* 2004; 65:274-281
74. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277:E971-E975
75. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD: The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356:930-933
76. Jandacek RJ, Anderson N, Liu M et al. Effects of yo-yo diet, caloric restriction, and olestra on tissue distribution of hexachlorobenzene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288:G292-G299
77. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1453-1459
78. Postorino M, Mancini E, D'Arrigo G, Marino C, Vilasi A, Tripepi G, Gallus S, Lugo A, Santoro A, Zoccali C: Body mass index trend in haemodialysis patients: the shift of nutritional disorders in two Italian regions. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(10):1699-705
79. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. 2009. World Health Organization. Ref Type: Online Source
80. O'Donoghue DJ, Stevens PE. A decade after the KDOQI CKD/guidelines: a perspective from the United Kingdom. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:740-742
81. Bolognani D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 Suppl 4:iv82-iv98
82. Chang Y, Ryu S, Choi Y et al. Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2016; 164:305-312
83. Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145-154
84. Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1122-1128
85. Friedman AN, Wolfe B. Is Bariatric Surgery an Effective Treatment for Type II Diabetic Kidney Disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:528-535
86. Chang AR, Chen Y, Still C et al. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes. *Kidney Int* 2016; 90:164-171
87. Jamal MH, Corcelles R, Daigle CR et al. Safety and effectiveness of bariatric surgery in dialysis patients and kidney transplantation candidates. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11:419-423
88. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E et al. Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2015; 6:37-49

Перевод с английского Е.С. Камышовой и И.Н. Бобковой под редакцией Е.В. Захаровой.

Перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества и одобрен Организационным Комитетом Всемирного Дня Почки

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.01.2017 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, А.Ш.Румянцев, 2017
УДК 616 – 056.257 : 616.612

А.В. Смирнов^{1,2}, И.Г. Каюков², А.Ш. Румянцев^{1,3}

ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. И.П.Павлова, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. И.П.Павлова, ³кафедра факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

A.V. Smirnov^{1,2}, I.G. Kayukov², A.Sh. Rumyantsev^{1,3}

PROBLEM OF THE ASSESMENT OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN OBESITY

¹Department of propedeutics of internal diseases of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ²Research Institute of Nephrology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ³ Department of Faculty Therapy Saint Petersburg State University

РЕФЕРАТ

В статье обсуждается проблема выбора адекватного метода оценки скорости клубочковой фильтрации при избыточной массе тела и ожирении.

Ключевые слова: масса тела, ожирение, скорость клубочковой фильтрации.

ABSTRACT

The article discusses the problem of choosing an adequate method of assessing glomerular filtration rate in overweight and obesity.

Key words: weight, obesity, glomerular filtration rate.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является одним из наиболее востребованных показателей в медицине в целом и в нефрологии в особенности. К этому предрасполагают, как минимум, два тесно взаимосвязанных обстоятельства: необходимость определения стадии хронической болезни почек (ХБП) и расчет дозы лекарственного препарата с преимущественно почечной элиминацией. Концепция ХБП позволяет нефрологам всего мира по одним и тем же критериям оценивать тяжесть почечной патологии, планировать меры первичной и вторичной профилактики, проводить сопоставимые эпидемиологические исследования. Диагностика ХБП и определение ее тяжести (стадии) базируются в основном на величине СКФ. Эксперты Национального Почечного Фонда США справедливо сочли, что этот параметр наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) характеризует функциональное состояние почек. Кроме того, он

понятен большинству врачей самых разных специальностей, а его изменения тесно взаимосвязаны с выраженностью или наличием тех или иных проявлений или осложнений хронических заболеваний почек [1].

Ожирение принято ассоциировать с общей смертностью [2]. Считается, что основное влияние на этот показатель оказывают сердечно-сосудистые осложнения [3]. Однако вне поля зрения при этом остаются серьезные проблемы, в том числе, как ни странно – проблема адекватного дозирования лекарственных препаратов при избыточной массе тела и ожирении. О ее актуальности можно судить хотя бы по следующим данным. В США распространенность избыточной массы тела составляет 33%, ожирения – 35% [4]. Ожидается, что последний показатель к 2030 г. увеличится до 51% [5]. Если сопоставить даже нынешнюю распространенность ожирения с недавним анализом 16 651 смерти ежегодно, связанных с неадекватным назначением лекарственных препаратов, то расчетная медикаментозная смертность среди пациентов с ИМТ более 30 кг/м² может составить около 5800 в год [6]. А ведь лекарственные пре-

Смирнов А.В. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П.Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней.

параты во всех странах мира принято дозировать в соответствии с выделительной функцией почек.

Наиболее распространенной мерой оценки функции почек является величина расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), определяемая по различным формулам на основе концентрации сывороточного креатинина. Возникает парадоксальная ситуация: с одной стороны, ожирение является признанным фактором риска развития терминальной почечной недостаточности [7], а с другой – не существует формулы, специально адаптированной для людей с избыточной массой тела. Исключение составляет только метод D.E. Salazar и G.B. Corcoran [8], в котором использовано расчетное определение безжировой массы тела. Практически все широко используемые методы вычисления рСКФ выведены для пациентов с отсутствием ожирения [9].

Стоит отметить, что и индекс массы тела (ИМТ), на который в большинстве случаев ориентируются при диагностике ожирения, является в значительной степени сомнительным показателем для достижения этой цели. Особенно у пациентов с ХБП или сердечной недостаточностью, у которых весьма высока вероятность гипергидратации, в том числе и субклинической. Поэтому неудивительна критика формулы D.W. Cockcroft и M.H. Gault [10], включающей массу тела, при использовании которой отмечается завышение величины рСКФ у пациентов с ожирением.

Уравнения Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [11] и Chronic Kidney Disease and Epidemiology (СКД-EPI) [12] не включают массу тела, но, как сообщалось, также способствуют завышению рСКФ у людей с избыточной массой тела [13]. В настоящее время большинство нефрологов полагают, что СКД-EPI является наиболее адекватным методом для оценки рСКФ [14]. Однако на результаты, полученные при использовании данного метода, могут повлиять такие факторы, как возраст, мышечная масса, диета и секреция креатинина проксимальными канальцами. Следовательно, не существует надежных оценок рСКФ для пациентов, как минимум, следующих групп риска [14, 15]:

- возраст старше 75 лет;
- наличие признаков белково-энергетической недостаточности;
- экстремальные изменения массы тела или мышечной массы;
- малобелковая диета.

Практически во всех исследованиях, посвященных проблемам измерения СКФ у людей с

ожирением, обнаружены те или иные несоответствия между нереперентными и реперентными методами. Очевидно, что ожидать каких-либо других результатов и не приходится (абсолютное совпадение данных, полученных разными методами, в принципе, невозможно). Проблема не в том, завышает или занижает величина рСКФ, установленная, например, по формуле СКД-EPI, значение истинной СКФ, а в том, насколько она отклоняется.

D.R. Jesudason и P. Clifton в 2012 г. опубликовали большой обзор, посвященный проблемам измерения СКФ у людей с ожирением [16]. Тщательный анализ, проведенный этими авторами, позволил им прийти к заключению, что оптимальным суррогатным способом установления рСКФ у пациентов с ожирением является формула D.W. Cockcroft и M.H. Gault. Однако в такой ситуации вместо массы тела, входящей в оригинальное уравнение, следует использовать величину тощей массы тела, измеряемую методом биоимпеданса [17, 18].

Все остальные рассмотренные методы, основанные на эндогенном креатинине, включая клиренс креатинина, стандартную формулу D.W. Cockcroft и M.H. Gault, уравнения MDRD и упомянутый выше способ D.E. Salazar и G.B. Corcoran, были признаны не подходящими для оценки СКФ у людей с ожирением или избыточной массой тела [16]. Возможности применения в данной ситуации, наиболее распространенного в настоящее время метода установления рСКФ – CRD-EPI D.R. Jesudason и P. Clifton не рассматривали. Ко времени написания их обзора в отношении этого подхода было еще слишком мало данных. Сейчас опубликованы ряд работ, посвященных применению метода СКД-EPI у пациентов с ожирением. В некоторых из них показано, что у пациентов с избыточной массой тела как с нормальной [19], так и сниженной функцией почек [9], формула CRD-EPI является оптимальной для оценки рСКФ. Тем не менее, в других исследованиях преимуществ метода СКД-EPI перед MDRD или способом D.W. Cockcroft и M.H. Gault (с использованием в расчете величины идеальной массы тела) у людей с ожирением зарегистрировано не было [20, 21]. Причины таких расхождений остаются неясными.

Развитие технологий измерения СКФ и, прежде всего, способов, основанных на использовании цистатина С, естественно, дало основания для оценки целесообразности применения таких подходов у больных с ожирением. В ряде исследова-

дований были подтверждены лучшая точность, чувствительность и специфичность формул, включающих сывороточный цистатин С для установления рСКФ у людей с избыточной массой тела [22, 23]. Как и в общей популяции, у пациентов с ожирением при использовании цистатин С-ассоциированных формул удается раньше выявить снижение СКФ, чем при применении способов, основанных только на креатинине [24].

В настоящее время отсутствует единый подход для оценки рСКФ при ожирении или избыточной массе тела. К доступным и достаточно надежным способам можно отнести уравнения СКД-EPI, MDRD и D.W. Cockcroft и M.H. Gault (с использованием в расчете величины идеальной массы тела). Однако наиболее адекватным для оценки рСКФ у пациентов с ожирением при сравнении 12 различных расчетных формул является метод D.E. Salazar и G.B. Corcoran [25]. Все перечисленные методы основаны на математических расчетах. Мы считаем, что необходимо повсеместное внедрение в широкую клиническую практику биоимпедансометрии (печально, что приходится призывать к этому организаторов здравоохранения в 2017 г.). Именно этот технически простой метод может помочь более точно оценивать величину жировой (соответственно, и обезжиренной) массы тела и объем жидкостных пространств. Представляется, что назрела необходимость в его использования при определении величины СКФ по меньшей мере в группах пациентов с ожирением и отечным синдромом. В любом случае необходимы дальнейшие исследования для поиска оптимального способа оценки выделительной функции почек у пациентов с массой тела, выходящей за рамки референтных значений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266
2. Gruer L, Hart CL, Watt GC. After 50 years and 200 papers, what can the Midspan cohort studies tell us about our mortality? *Public Health* 2017;142:186-195. doi: 10.1016/j.puhe.2015.06.017
3. Ricci MA, De Vuono S, Scavizzi M. et al. Facing Morbid Obesity: How to Approach It. *Angiology* 2016;67(4):391-397. doi: 10.1177/0003319715595735
4. Freedman DS, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Obesity – United States, 1988-2008. *MMWR Suppl* 2011; 60(1):73-77
5. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med* 2012; 42(6):563-570
6. Mack KA, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Drug-induced deaths – United States, 1999-2010. *MMWR Suppl* 2013; 62(3):161-163
7. Vivante A, Golan E, Tzur D et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012;172(21):1644-1650 DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.85
8. Salazar DE, Corcoran GB. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988;84: 1053-1060
9. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F. Accuracy of GFR estimation in obese patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(4):720-727. doi: 10.2215/CJN.03610413
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
11. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006 Aug 15; 145(4):247-254
12. Levey AS, Stevens LA, Frcp C. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612
13. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1003-1009
14. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: A systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 785-795
15. Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-850
16. Jesudason DR, Clifton P. Interpreting different measures of glomerular filtration rate in obesity and weight loss: pitfalls for the clinician. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36(11):1421-1427
17. Ozmen S, Kaplan MA, Kaya H et al. Role of lean body mass for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease with various body mass indices. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43:171-176
18. Lim WH, Lim EM, McDonald S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 250-256
19. Vitolo E, Santini E, Salvati A et al. Metabolic and Hormonal Determinants of Glomerular Filtration Rate and Renal Hemodynamics in Severely Obese Individuals. *Obes Facts* 2016;9(5):310-320
20. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovnik F et al. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28 Suppl 4:iv122-30. doi: 10.1093/ndt/gft329
21. Nguyen MT, Fong J, Ullah S. et al. Estimating glomerular filtration rate in obese subjects. *Obes Res Clin Pract* 2015;9(2):152-157
22. Marwyne MN, Loo CY, Halim AG et al. Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C in overweight and obese subjects. *Med J Malaysia* 2011;66(4):313-317
23. Lemoine S, Panaye M, Pelletier C. et al. Cystatin C-Creatinine Based Glomerular Filtration Rate Equation in Obese Chronic Kidney Disease Patients: Impact of Deindexation and Gender. *Am J Nephrol* 2016;44(1):63-70
24. Kang YH, Jeong DW, Son SM. Prevalence of Reduced Kidney Function by Estimated Glomerular Filtration Rate Using an Equation Based on Creatinine and Cystatin C in Metabolic Syndrome and Its Components in Korean Adults. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016;31(3):446-453
25. Serpa Neto A, Rossi FM, Amarante RD, Rossi M. Predictive performance of 12 equations for estimating glomerular filtration rate in severely obese patients. *Einstein (Sao Paulo)* 2011;9(3):294-301. doi: 10.1590/S1679-45082011AO1922

Сведения об авторах:

Проф. Смирнов Алексей Владимирович
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий, научно-исследовательский институт нефрологии, директор.

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases, chef; Research Institute of Nephrology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, director.

Проф. Каюков Иван Глебович

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, заведующий. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

Prof. Ivan G. Kayukov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, head. Phone (812)346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

Проф. Румянцев Александр Шаликович

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.09.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.

© О.Б.Кузьмин, В.В.Жежа, В.В.Белянин, Н.В.Бучнева, Л.Н.Ландарь, С.В.Сердюк, 2017
УДК [616.61-008.64-036.12 : 616.612-001] : 575.17

*О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин, Н.В. Бучнева, Л.Н. Ландарь,
С.В. Сердюк*

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ NGAL, KIM-1, L-FABP У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

*O.B. Kuzmin, V.V. Zhezha, V.V. Belaynin, N.V. Buchneva, L.N. Landar,
S.V. Serdyuk*

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF RENAL TUBULAR INJURY BIOMARKERS NGAL, KIM-1, L-FABP IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре обобщаются данные о диагностической и прогностической ценности биомаркеров повреждения почек NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (молекула повреждения почки-1) и L-FABP (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) у пациентов с ХБП. Наиболее изученным из них является NGAL, прирост содержания которого в моче отражает тяжесть течения ХБП. Повышенный уровень NGAL мочи рассматривается также как прогностический критерий, который позволяет выявлять пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания. Повышенный уровень KIM-1 мочи у больных с ХСН позволяет выявлять лиц с тубулоинтерстициальным повреждением почек, имеющим неблагоприятное прогностическое значение, и оценивать у них риски общей смертности и повторной госпитализации по поводу ХСН. Данные, полученные в больших популяциях больных СД 1 и 2 типов с ХБП, показывают, что высокое содержание L-FABP в моче связано с повышенным риском прогрессирования диабетической нефропатии. Высокий уровень этого биомаркера в моче у больных СД 2 типа с С1–2 стадиями ХБП является также неблагоприятным прогностическим маркером повышенного риска развития ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений. Диагностическая и прогностическая ценность KIM-1 и L-FABP мочи у больных ХБП разной степени тяжести изучена недостаточно и нуждается в дополнительных клинических исследованиях.

Ключевые слова: биомаркеры NGAL, KIM-1, L-FABP, хроническая болезнь почек, диагноз, прогноз.

ABSTRACT

The review summarized data on the diagnostic and prognostic value of biomarkers of kidney injury NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury molecule-1) and L-FABP (liver type fatty acid-binding protein) in patients with CKD. The most studied of these is NGAL, increase of its level in urine reflects the severity of CKD. Elevated levels of urinary NGAL evaluated also as a prognostic criterion which allows identifying patients with high risk of unfavorable course of disease. Elevated levels of urinary KIM-1 in patients with CHF can detect individuals with tubulointerstitial kidney injury, having an adverse prognostic value, and to assess their risk of death or rehospitalization about CHF. Data obtained in large populations of patients with diabetes type 1 and 2 with CKD show that high levels of urinary L-FABP is associated with an increased risk of diabetic nephropathy progression. High levels of this biomarker in urine of patients with diabetes type 2 and stage 1-2 CKD is also unfavorable prognostic marker of increased risk of coronary heart disease and other cardiovascular complications. In general, diagnostic and prognostic value of urine KIM-1 and L-FABP in CKD patients with varying severity poorly understood and needs further clinical studies.

Key words: biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP, chronic kidney disease, diagnosis, prognosis.

Кузьмин О.Б. 460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7.
Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра
фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru

В последнее время для раннего выявления больных с острым повреждением почек (ОПП) широкое распространение получили лабораторные тесты, основанные на определении в моче белков-биомаркеров, которые продуцируются клетками проксимальных канальцев (ПК) в ответ на различные повреждающие стимулы, поступают в просвет нефрона и выделяются с мочой. Наиболее чувствительными из них оказались NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1; молекула повреждения почек-1) и L-FABP (Renal Liver-Type Fatty Acid Binding Protein; печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты). При ишемическом, воспалительном и других острых повреждениях почечной ткани гены этих белков быстро экспрессируются в поврежденных клетках почечных канальцев и в течение ближайших 6–12 ч вызывают резкий прирост их синтеза с многократным увеличением выделения с мочой еще до повышения уровня креатинина в крови [1]. Недавно рабочая группа ADQI и эксперты, подготовившие Национальные рекомендации по диагностике, профилактике и терапии ОПП 2016 г., включила NGAL, KIM-1, L-FABP и IL-18 (интерлейкин-18) в перечень биомаркеров, выявление которых в моче рекомендуется для улучшения ранней диагностики и оценки рисков у больных ОПП [2, 3].

В настоящем обзоре представлены результаты клинических исследований, посвященных выяснению диагностической и прогностической ценности определения в моче биомаркеров NGAL, KIM-1 и L-FABP у больных с хронической болезнью почек (ХБП).

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NGAL (липокалин 2) представляет собой небольшой гликолизированный белок из семейства липокалинов массой 25 кДа, ген которого на постоянно низком уровне экспрессирован в нейтрофилах, гепатоцитах, клетках проксимальных и дистальных почечных канальцев, трахее, легких и других тканей. В обычных условиях белок циркулирует в плазме крови в небольшой концентрации, легко фильтруется в клубочках, почти полностью реабсорбируется в ПК мегалин-зависимым путем, поэтому определяется в моче в незначительном количестве. При ишемическом, воспалительном или других вариантах ОПП ген NGAL быстро экспрессируется в клетках ПК, дистальных сегментах нефрона и спустя 3–6 ч отмечается резкий прирост синтеза белка с увеличением его выделения с мочой

в 25–1000 раз. Избыточной потере белка с мочой способствует также нарушение его реабсорбции в ПК, возникающее в ответ на повреждение этого отдела нефрона и окружающей интерстициальной ткани [4, 5]. В связи с тем, что NGAL стимулирует пролиферацию клеток, препятствует синтезу проапоптотических белков и обладает противомикробным действием, предполагается, что в условиях ОПП быстрое увеличение синтеза NGAL в ПК и других сегментах нефрона одним из проявления протекторных внутриклеточных процессов [6, 7].

Повышение содержания NGAL в моче, обусловленное повреждением ПК, характерно и для большинства пациентов с ХБП. Сейчас появились сведения о том, что длительная экспрессия гена NGAL в клетках ПК может прямо участвовать в прогрессировании повреждения почек при ХБП, включаясь в патологические сигнальные пути, которые вызывают развитие тубулоинтерстициального фиброза. Ряд данных указывают на то, что белок NGAL является промежуточным эффекторным пептидом во внутриклеточном каскаде, опосредующем профибротическое действие EGF (Epidermal Growth Factor; эпидермальный фактор роста) и индуцируемого им в клетках канальцевого эпителия ядерного транскрипционного фактора HIF-1 α (HypoxiaInducible Factor-1 α) [8, 9]. NGAL, синтезируемый поврежденными клетками почечных канальцев, поступает в кровь в небольших количествах, поэтому увеличение его содержания в моче рассматривается как специфический маркер канальцевого повреждения почек, который рекомендуется для раннего выявления и дальнейшего мониторинга ОПП различного происхождения [2, 3]. Повышенный при ОПП и ХБП уровень NGAL в плазме крови коррелирует с приростом его концентрации в моче, но не отражает истинного повреждения почек, так как значительная его часть поступает из экстраренальных источников.

В последнее время выполнены ряд клинических исследований, в которых анализировали возможность использования NGAL мочи как маркера канальцевого повреждения почек для диагностики ХБП, прогноза ее дальнейшего прогрессирования и оценки рисков развития сердечно-сосудистых осложнений, имеющих в этой популяции больных важное прогностическое значение.

В одном из таких исследований участвовали 240 пациентов с ХБП разной степени тяжести, которые были разделены на 6 групп в соответствии с классификацией KDIGO, включая С3а и С3б стадии ХБП. Среднее содержание NGAL в моче больных с С1 стадией ХБП составило 19,0 мкг/л

и постепенно нарастало, достигая максимальных значений 99,5 и 619,5 мкг/л соответственно у лиц с С4 и С5 стадиями заболевания. Были выявлены тесные корреляционные взаимосвязи между исходной концентрацией NGAL в моче, величиной СКФ ($r = -0,633$, $p < 0,001$), содержанием в моче β_2 -макроглобулина ($r = 0,715$, $p < 0,01$) и отношением альбумин/креатинин мочи ($r = 0,728$, $p < 0,01$). Пороговое значение NGAL мочи для больных с С2 стадией ХБП составило 82,5, С3а стадии – 100,5, С3б стадии – 165,5, С4 стадии – 254,5 и С5 стадии заболевания – 316,5 мкг/л ($p < 0,001$). Аналогичным образом были определены пороговые величины для 4 групп пациентов, разделенных по уровню альбуминурии: оптимальная – 37,1 мкг/л, незначительно повышенная – 107,0 мкг/л ($p = 0,259$), высокая – 290,4 мкг/л ($p = 0,032$) и очень высокая – 905,7 мкг/л ($p = 0,001$). Дополнительные расчеты подтвердили высокую специфичность пороговых значений NGAL мочи как вспомогательных критериев для стратификации ХБП по стадиям заболевания [10].

В исследовании, включавшем 96 больных с ХБП С2–С4 стадий, оценивали прогностическую значимость NGAL для оценки рисков, связанных с прогрессирующей потерей функции почек. Пациенты имели среднее значение СКФ 41,8 мл/мин/1,73 м², уровень сывороточного креатинина 2,83 мг/дл (250,4 мкмоль/л) и альбуминурию А3 на уровне 450,6 мг/24 ч. Содержание NGAL в моче составило 195,6 нг/мл. Скорость прогрессирования ХБП оценивали по удвоению исходной концентрации креатинина сыворотки крови и трансформации ХБП в терминальную стадию заболевания. К концу наблюдения, медиана которого соответствовала 18,5 мес, конечной точки достигли 31% больных, у которых содержание NGAL в моче к этому времени возросло, в среднем, до 352,4 нг/мл ($p = 0,005$). Расчеты показали, что прирост исходной концентрации NGAL мочи на 10 нг/мл сопровождается увеличением риска достижения конечной точки на 3% независимо от уровня СКФ и возраста пациентов ($p = 0,0005$) [11].

Похожие данные были получены и в более крупном обсервационном наблюдении, включавшем 158 больных с ХБП С3–4 стадий с исходным средним значением СКФ 32 мл/мин/1,73 м², умеренным уровнем протеинурии (отношение белок/креатинин мочи 28 мг/ммоль) и содержанием NGAL в моче 72 мкг/л (18 мкг/ммоль креатинина). Первичная конечная точка – общая смертность в течение 2 лет или прогрессирование ХБП в терминальную стадию, вторичная конечная точка – темп

снижения СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² в течение 1 года. К концу наблюдения, медиана которого составила 1477 дней, 40 больных достигли первичной конечной точки (20 из них умерли), 37 пациентов – вторичной конечной точки. В этой группе больных отмечено достоверное увеличение концентрации NGAL в моче, в среднем, до 187 мкг/л (30 мкг/ммоль креатинина). Исходное значение отношения NGAL/креатинин мочи было, независимо от других факторов, взаимосвязано с увеличением риска смерти больных и перехода их в конечную стадию заболевания в 1,28 раза ($p = 0,036$) и увеличением риска снижения СКФ ≥ 5 мл/мин/1,73 м² в течение 1 года в 1,47 раза ($p = 0,022$) [12].

Самой крупной работой, посвященной выяснению прогностической ценности NGAL мочи, как маркера повышенного риска потери функции почек, стал фрагмент 5-летнего когортного исследования CRIS, из 3939 участников которого были выделены 3386 больных с С2–4 стадиями ХБП. Исходное значение СКФ составляло 42,4 мл/мин/1,73 м², сывороточный креатинин 1,9 мг/дл (168,3 мкмоль/л) и средняя потеря белка с мочой 0,2 г/24 ч. У всех пациентов определяли концентрацию NGAL в моче и анализировали взаимосвязь ее исходных значений с суммарной конечной точкой, включавшей 2-кратное снижение СКФ или переход заболевания в терминальную стадию. По величине NGAL мочи больные были разделены на 5 групп с минимальным значением этого показателя 6,9 нг/мл и максимальным его уровнем $> 49,5$ нг/мл. За 3,2 года наблюдения исходной конечной точки достигли 689 человек. После учета СКФ, потери белка с мочой и других основных факторов риска прогрессирования ХБП относительный риск достижения конечной точки в 5-й группе больных оказался в 1,7 раза выше, чем в группе лиц с минимальными исходными значениями NGAL мочи ($p = 0,006$). Наиболее тесная связь между содержанием NGAL в моче и повышенным риском прогрессирования ХБП была выявлена в первые 2 года наблюдения. Вместе с тем, включение NGAL мочи в расчетную модель реклассификации, позволяющей оценить вероятность улучшения прогноза неблагоприятного течения заболевания, показало, что этот показатель недостоверно возрастает всего лишь на 24,7% [13].

В других работах выясняли, может ли исходное высокое содержание NGAL в моче больных ХБП быть прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания и/или рисков развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

В одно из первых таких исследований были

включены 443 пациента с ХБП С3-4 стадий разной этиологии со средним уровнем СКФ 32,3 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией А3 (отношение белок/креатинин мочи 680 мг/г). Среди них 132 участника имели сахарный диабет 2-го типа. Клинические исходы оценивали по показателю общей смертности, переходу ХБП в терминальную стадию заболевания и суммарному показателю, включавшему основные сердечно-сосудистые исходы (инфаркт миокарда и другие проявления ИБС, инсульты, нарушения периферического кровообращения и др.). Полученные результаты подтвердили данные о тесной связи содержания NGAL в моче с уровнем СКФ, отношением белок/креатинин мочи и гемоглобином крови. В группе больных с максимальными исходными значениями отношения NGAL/креатинин мочи риск прогрессирования ХБП в конечную стадию заболевания, по сравнению с лицами с наименьшим приростом этого показателя, составил 3,44 раза ($p = 0,004$). В этой же группе пациентов не выявлено связи между отношением NGAL/креатинин мочи и общей смертностью больных, в то время как риск достижения суммарной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистые исходы, хотя и возрос в 2,21 раза, однако этот прирост не был достоверным ($p = 0,08$) [14].

В другом проспективном исследовании участвовали 404 пациента с преддиализной ХБП разной степени тяжести, исходной альбуминурией и отношением NGAL/креатинин мочи, медиана которых составляла 351 мг/г креатинина и 61,8 мкг/г креатинина соответственно. По исходному уровню NGAL/креатинин мочи больные были разделены на 4 группы, у которых сердечно-сосудистые исходы оценивались по суммарному показателю, включавшему смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром, госпитализацию по поводу ХСН, инсульты и разрыв аорты. За период наблюдения, продолжавшегося, в среднем, 33 мес указанные события зарегистрированы у 77 пациентов. В результате было установлено, что суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, адаптированный к полу, возрасту, уровню СКФ, отношению альбумин/креатинин мочи, С-реактивному белку и гемоглобину крови, достоверно увеличивается у больных по мере повышения исходной концентрации NGAL в моче, достигая максимальных значений в группе лиц с наибольшим приростом этого показателя. Риск достижения суммарной конечной точки в этой группе пациентов оказался в 3,27 раза выше по сравнению с лицами, имевшими минимальное исходное отношение NGAL/креатинин мочи ($p = 0,026$) [15].

Наиболее крупной работой, в которой оценивалась прогностическая значимость NGAL мочи, как маркера повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений, стал еще один фрагмент исследования CRIS, включавшего 3386 больных с ХБП различного происхождения с СКФ 20–70 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией разной степени тяжести. Медиана исходного содержания NGAL в моче составляла 17,2 нг/мл. Целью исследования было выявление связи между исходными значениями NGAL мочи, общей смертностью и отдельными сердечно-сосудистыми исходами (ХСН, инфаркт миокарда и другие события, связанные с ИБС, инсульты и заболевания периферических артерий). К концу наблюдения, медиана которого составляла 3,2 года, было зарегистрировано 522 смертельных случая, 428 исходов в ХСН и 361 событие, обусловленное атеросклеротическим ишемическим повреждением миокарда. После адаптации расчетных данных к уровню СКФ, альбуминурии и другим основным факторам сердечно-сосудистого риска выяснилось, что исходный уровень NGAL мочи, превышающий 49,5 нг/мл, ассоциируется с увеличением в 1,83 раза риска инфаркта миокарда и других атеросклеротических ишемических осложнений, но не связан с общей смертностью или исходом в ХСН [16].

Результаты этих исследований дают основание полагать, что исходный повышенный уровень NGAL мочи, коррелирующий с величиной СКФ, содержанием креатинина в сыворотке крови и потерей белка с мочой, может быть вспомогательным показателем, отражающим тяжесть ХБП. К настоящему времени определены пороговые значения концентраций этого биомаркера в моче, соответствующие С2–5 стадиям ХБП, которые рекомендуется использовать как дополнительные критерии для стратификации ХБП по стадиям заболевания [10]. Однако эти данные получены в небольшой группе больных с ХБП и должны быть подтверждены в других более крупных клинических исследованиях. Результаты длительных наблюдений показывают также, что повышенный уровень NGAL мочи может быть прогностическим маркером, который позволяет выявлять среди больных с ХБП лиц с высоким риском неблагоприятного течения заболевания [14, 17]. Использование этого маркера как прогностического критерия повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП представляется достаточно ограниченным, так как в крупномасштабном исследовании CRIS высокий уровень NGAL мочи достоверно ассоциировался только с повышенным риском развития

инфаркта миокарда и других клинических проявлений ИБС [16].

Молекула повреждения почек-1

Молекула повреждения почек (Kidney Injury Molecule-1; KIM-1) мочи является растворимой формой внешнего иммуноглобулинового домена трансмембранного гликопротеина 1 типа, который локализован преимущественно в люменальных мембранах клеток ПК. Предполагается, что KIM-1 выполняет функцию фосфатидилсеринового рецептора, который распознает клетки, подвергшиеся некрозу или апоптозу, и направляет их в лизосомы, поддерживая тем самым фагоцитарный фенотип клеток канальцевого эпителия [18]. В канальцевых клетках KIM-1 функционирует также как рецептор, участвующий в окислении различных липопротеидов и, следовательно, включается в процессы обезвреживания веществ, обладающих иммуномодулирующими и токсическими свойствами [19].

ОПП ишемической или иной природы вызывает в дедифференцированных клетках ПК быструю экспрессию гена KIM-1, избыточное накопление белка с последующим отщеплением матриксными металлопротеиназами его внешнего домена массой 90 кДа, который поступает в канальцевую жидкость и специфически отражает тяжесть тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани. Концентрация KIM-1 в моче возрастает спустя 6 ч после ОПП и быстро увеличивается в течение ближайших 24 ч, включаясь в механизм, защищающий почки от острого повреждения [20, 21]. Длительная экспрессия KIM-1 в клетках ПК трансгенных мышей, напротив, вызывает хроническое воспаление и интерстициальный фиброз почечной ткани, который сопровождается протеинурией, анемией, гиперфосфатемией, артериальной гипертензией и гипертрофией сердца, т.е. симптомами, характерными для гипертензивной нефропатии [22]. Не исключено поэтому, что экспрессия гена KIM-1 в клетках ПК, выявляемая у больных с ХБП при биопсии почек в зоне тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [23, 24], прямо вовлекается в патологические механизмы, вызывающие повреждение ПК и окружающей их соединительной ткани.

Клинические исследования, посвященные выяснению диагностической и прогностической ценности KIM-1 мочи у больных с ХБП, ограничиваются пока небольшими клиническими наблюдениями. В одном из них участвовали 34 гипертензивных больных недиабетической ХБП с уровнем потери белка с мочой 3,8 г/24 ч, которые в течение 6 нед получали антагонист АТ₁-рецепторов лозар-

тан или его комбинацию с гидрохлортиазидом. В качестве показателя использовалась суточная потеря KIM-1 с мочой, которая, в среднем, составляла 1706 нг/24 ч против 74 нг/24 ч у здоровых лиц. Краткосрочная терапия лозартаном пациентов, получавших диету с низким содержанием соли, сопровождалась уменьшением выделения KIM-1 с мочой, в среднем, до 921 нг/24 ч ($p = 0,008$). При комбинации этого препарата с гидрохлортиазидом наблюдался еще более выраженный лечебный эффект со снижением суточной экскреции биомаркера до 743 нанограмм/24 ч ($p = 0,001$). Уменьшение выделения KIM-1 с мочой не коррелировало при этом со сдвигами АД или величиной СКФ, но шло параллельно снижению уровня протеинурии ($r = 0,523$, $p < 0,001$) [25].

В другой работе выясняли взаимосвязь легкой IgA-нефропатии с изменением отношения KIM-1/креатинин мочи. В это исследование были включены 51 нормотензивный больной со средним уровнем СКФ 101,2 мл/мин/1,73 м², концентрацией креатинина в сыворотке крови 74,7 мкмоль/л и потерей белка с мочой 0,56 г/24 ч. У 18 пациентов было обнаружено повышенное содержание KIM-1 в моче, в среднем, до 0,42 против 0,27 нг/мг креатинина у лиц контрольной группы ($p = 0,046$). Между повышенной концентрацией KIM-1 в моче и выраженностью атрофического интерстициального фиброза почечной ткани, окружающей ПК, была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь [24].

В еще одном исследовании участвовали 65 больных с подтвержденной биопсией IgA-нефропатией, которые имели исходную СКФ на уровне 50 мл/мин/1,73 м², содержание креатинина в сыворотке крови 142 мкмоль/л и альбуминурию 2,39 г/24 ч. Цель исследования – сравнительная оценка KIM-1 и NGAL мочи как маркеров повышенного риска перехода ХБП в конечную стадию заболевания. Исходное выделение этих биомаркеров с мочой составляло 1,7 и 47 нг/мин соответственно и значительно превышало аналогичные показатели у здоровых лиц. Уровень KIM-1 и NGAL мочи прямо коррелировал с величиной альбуминурии ($r = 0,40$ и $r = 0,35$ соответственно, $p < 0,01$), но не с уровнем СКФ или концентрацией креатинина в сыворотке крови. К концу наблюдения, которое продолжалось около 75 мес, зафиксировано 25 больных с исходом в конечную стадию ХБП. После адаптации ко всем основным факторам риска прогрессирования ХБП относительный риск достижения этой конечной точки в группе лиц с повышенной экскрецией KIM-1 с

мочой оказался выше на 21,7% ($p < 0,05$), в то время как прирост этого показателя для NGAL мочи был недостоверным [26].

Дополнительные сведения о прогностической ценности KIM-1 были получены при сравнительном изучении этого и других биомаркеров мочи у больных с систолической ХСН с легкой дисфункцией почек. В этих исследованиях, помимо NGAL, в качестве одного из лабораторных тестов использовалось определение в моче активности лизосомального фермента N-ацетил-бета-(D)-глюкозаминидазы (NAG), которая также является специфическим маркером раннего, субклинического повреждения ПК и окружающей их соединительной ткани.

В одном из них участвовали 150 больных с ХСН I–IV ФК NYHA, большинство из которых имели С2 стадию ХБП (средние уровни креатинина сыворотки крови 98 мкмоль/л и СКФ 70 мл/мин/1,73 м²) и отношение альбумин/креатинин мочи 23 мг/г креатинина. Исходное значение KIM-1 мочи составило 1100 нг/г креатинина и в два раза превышало аналогичный показатель контрольной группы ($p < 0,001$). Достоверных сдвигов в содержании NGAL и активности NAG в моче выявлено не было. К концу наблюдения, медиана которого составляла 742 дня, от различных причин умерли 21 пациент. Расчеты показали, что исходное высокое содержание KIM-1 в моче является прогностическим показателем повышенного риска в этой категории больных не только для общей смертности ($p = 0,008$), но и для достижения суммарной конечной точки, включавшей общую смертность и повторные госпитализации по поводу ХСН ($p = 0,02$) [27].

Похожие данные были получены и в одном из фрагментов проспективного исследования GISSI-HF, в которое были включены 2131 больной с ХСН II–IV ФК NYHA. Более 65% из них имели легкую дисфункцию почек, соответствующую С1–2 стадиям ХБП. Средние значения сывороточного креатинина и СКФ составили 104 мкмоль/л и 68 мл/мин/1,73 м² соответственно и существенно не изменялись в течение всего периода наблюдения. Исходные показатели KIM-1, NGAL и NAG мочи составляли 1939 нг/г креатинина, 36 мкг/г креатинина и 13,7 U/г креатинина соответственно и были достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Полученные данные показали, что между активностью NAG, содержанием в моче KIM-1 или NGAL и суммарной конечной точкой, включавшей общую смертность и госпитализацию по поводу ХСН, существует тесная связь. В результате установлено, что у больных с ХСН с легкой дисфункцией почек увеличение исходной активности NAG в моче, по-

вышение содержания в ней KIM-1 или NGAL в пересчете на 1 Log прироста сопровождается достоверным увеличением риска достижения конечной точки в 1,22, 1,13 и 1,10 раза соответственно [28].

Результаты исследований, выполненные в небольших группах больных с ХБП, не позволяют пока оценить диагностические и прогностические возможности KIM-1, хотя первоначальные данные, полученные у лиц с выраженной IgA-нефропатией, говорят о наличии связи между исходным повышением ее содержания в моче и увеличением риска перехода в конечную стадию заболевания [26]. Вместе с тем, очевидно, что определение KIM-1 в моче может быть использовано как диагностический тест для раннего выявления у больных с ХСН с легкой дисфункцией почек тубулоинтерстициального повреждения, которое в этой категории пациентов имеет неблагоприятное прогностическое значение [29, 30].

Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты

Печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (Liver-type fatty acid binding protein; L-FABP), является небольшим белком массой 14 кДа, который, в отличие от почек грызунов, специфически экспрессирован в цитоплазме клеток ПК человека. Его основная функция – связывание, транспорт в митохондрии или пероксисомы жирных кислот, фильтрующихся в клубочках, и включение их в процессы бета-окисления липидов. В экспериментальных исследованиях установлено, что L-FABP гиперэкспрессируется в ПК с увеличением выделения с мочой при различных ситуациях, связанных с тубулоинтерстициальным повреждением: массивная протеинурия, выраженная гипергликемия, солечувствительная артериальная гипертензия, ишемическое или токсическое повреждение почек. Потеря L-FABP с мочой возрастает спустя 8 ч после ишемического повреждения и тесно коррелирует со степенью тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани [31, 32]. Поскольку белок препятствует избыточной продукции O_2^- , других кислородных радикалов и ослабляет повреждение канальцевых клеток при нефропатиях, обусловленных гиперактивностью почечной тканевой РАС, предполагается, что в этих ситуациях L-FABP включается в механизм, защищающий ПК от повреждающего действия оксидативного стресса [33, 34].

К настоящему времени получены первоначальные сведения о применении L-FABP для мониторинга больных с ХБП недиабетического происхождения. В ряде небольших исследований уста-

новлено, что содержание L-FABP в моче таких пациентов не только многократно превышает соответствующие показатели у здоровых лиц, но и колеблется в зависимости от тяжести заболевания, достигая 115,0 мкг/г креатинина в группе больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² [35, 36]. В других работах L-FABP мочи изучался как возможный клинический маркер повышенного риска неблагоприятного течения ХБП. В одном из таких исследований участвовали 48 больных с ХБП разной степени тяжести, которые спустя 1 год наблюдения с учетом динамики концентрации креатинина в сыворотке крови ретроспективно были разделены на группы с прогрессирующим и непрогрессирующим течением заболевания. В результате оказалось, что исходные значения L-FABP мочи в первой группе пациентов значительно превышали показатели второй группы, составляя, в среднем, 111,5 и 53,0 мкг/г креатинина ($p < 0,001$) соответственно. Между содержанием L-FABP в моче и прогрессированием ХБП в течение 1 года выявлена корреляционная связь ($r = 0,32$, $p < 0,05$) [37]. В другое исследование, продолжавшееся около 5 лет, были включены 123 больных с хроническим гломерулонефритом, у которых исходное содержание L-FABP в моче составляло 76,6 мкг/г креатинина. Величина концентрации L-FABP в моче тесно коррелировала с потерей белка с мочой ($r = 0,501$, $p < 0,01$) и содержанием креатинина в сыворотке крови ($r = 0,601$, $p < 0,01$). Проведенные расчеты показали, что уровень L-FABP мочи, превышающий 76,6 мкг/г креатинина, можно рассматривать как чувствительный фактор повышенного риска ускоренной потери почечной функции [38].

Недавно опубликованы результаты исследования, в котором выяснялось прогностическое значение L-FABP мочи как потенциального маркера повышенного риска ускоренного перехода с ХБП в конечную стадию заболевания и развития сердечно-сосудистых осложнений у 244 больных ХБП преимущественно недиабетического происхождения. К концу наблюдения, медиана которого составляла 3,8 года, у 15,8% пациентов были выявлены исходы первичной конечной точки, включавшие первые проявления фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, реваскуляризация коронарных артерий) или начало диализа. По данным мультивариантного регрессивного анализа, у больных, имеющих высокий начальный уровень L-FABP мочи, риск достижения первичной конечной точки, адаптированный к основным факторам риска прогрессирования ХБП и сердечно-

сосудистых осложнений, включая сахарный диабет (СД), возрастает в 1,341 раза ($p = 0,049$) [39].

Значительно больше работ посвящено выяснению диагностической и прогностической ценности L-FABP у больных СД 1 и 2 типов, осложненной диабетической нефропатией. В одном из них участвовали 2246 пациентов с СД 1 типа, которые по уровню альбуминурии были разделены на 3 группы: < 30 мг/24 ч ($n = 1549$), 30–300 мг/24 ч ($n = 334$) и ≥ 300 мг/24 ч ($n = 363$). Содержание L-FABP мочи в каждой группе составляло 0,039, 0,091 и 0,504 мкг/мкмоль креатинина соответственно и было значительно выше, чем у здоровых лиц (0,014 мкг/мкмоль креатинина). Величина СКФ в первой группе существенно не отличалась от контрольных значений, но в группах больных с альбуминурией А2 и А3 была снижена, в среднем, до 90,0 и 60,0 мл/мин/1,73 м² соответственно. Мультивариантный анализ, проведенный спустя 5,8 года наблюдения, показал, что исходное высокое содержание L-FABP в моче позволяет не только выявлять повреждение ПК у больных СД 1 типа с потерей белка < 30 мг/24 ч, но и оценить риски прогрессирования диабетической нефропатии в конкретных группах больных. При наличии указанных концентраций L-FABP в моче риск перехода незначительной альбуминурии в альбуминурию А2 возрастает в 3,22 раза ($p = 0,0002$), а риск прогрессирования альбуминурии А2 в очень высокую альбуминурию – в 1,40 раза ($p = 0,062$). Однако добавление L-FABP в расчеты к потере альбуминов с мочой не улучшает у таких пациентов прогноз прогрессирования ХБП при использовании в качестве прогностического маркера одной альбуминурии [40].

Наиболее крупным исследованием, посвященным клинической оценке L-FABP у больных СД 2 типа, стала работа, в которую были включены 618 лиц с С1–2 стадиями ХБП и незначительной потерей альбуминов с мочой. По величине исходных значений концентраций L-FABP мочи пациенты были разделены на 3 группы: $\leq 5,0$, 5,0–9,5 и $> 9,5$ мкг/г креатинина, в которой содержание биомаркера в моче составило 14,2 мкг/г креатинина. Клинические исходы после 12 лет наблюдения оценивались по суммарной первичной (гемодиализ, стенокардия, инфаркт миокарда, инсульты, болезнь периферических сосудов) и вторичной конечной точкам (снижение исходной СКФ на 50% и прогрессирование ХБП в С4 стадию). За это время было отмечено 103 случая первичных конечных исходов. В группе больных с максимальным уровнем L-FABP в моче адаптированный риск достижения первичной конечной точки по сравнению

с группой пациентов с концентрацией L-FABP в моче $\leq 5,0$ мкг/г креатинина оказался достоверно выше в 1,93 раза. Одновременно у таких больных риск снижения СКФ на 50% или прогрессирования ХБП в С4 стадию в течение ближайших 12 лет возрастает в 2,43 и 3,53 раза соответственно [41].

Результаты крупных клинических исследований с участием больных СД 1 и 2 типов с ХБП разной степени тяжести подтверждают, что L-FABP мочи может использоваться как дополнительный маркер, позволяющий выявлять среди них лиц с повышенным риском ускоренного прогрессирования диабетической нефропатии. Высокий исходный уровень L-FABP мочи у больных СД 2 типа с С1–2 стадиями ХБП является неблагоприятным прогностическим признаком повышенного риска развития ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений в этой популяции пациентов. Данные, полученные в небольших группах больных с ХБП недиабетического происхождения, предполагают, что избыточный уровень L-FABP мочи также может быть маркером повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и более быстрого перехода ХБП в конечную стадию заболевания. Однако для более точной оценки диагностической и прогностической ценности определения содержания L-FABP в моче в этой категории пациентов необходимы дополнительные клинические исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Coca SG, Valavarthy R, Concabo J et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73 (10): 1008-1016 doi: 10.1038/sj.ki.5002729
- McCullough PA, Shaw AD, Haase M et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 13-29 doi: 10.1059/000349963
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1. *Нефрология* 2016; 20 (1): 79-104 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Romyantsev ASH i dr. Natsionalnyye rekomendatsii. Ostroye povrezhdeniye pochek: Osnovnyye printsipy diagnostiki, profilactiki i terapii. Nefrologiya 2016; 20 (1): 79-104]
- Paragas N, Qiu A, Zhang Q et al. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney injury in real time. *Nature Medicine* 2011; 17 (2): 216-222 doi: 10.1038/nm.2290
- Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflects damage to glomeruli, proximal tubules and distal nephrons. *Kidney Int* 2009; 75 (3): 285-294 doi: 10.1038/ki.2008.499
- Zang XJ, An SX, Feng Z et al. In vivo mechanism study of NGAL in rat renal ischemia-reperfusion injury. *Genet Mol Res* 2014; 13 (4): 8740-8748 doi: 10.4238/2014.October.27.15
- Viau A, Karoui KE, Laouari D. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease in mice and human. *J Clin Invest* 2010; 120 (11): 4065-4076 doi: 10.1172/JC142004
- Singer E, Marko L, Paragas N et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical implications. *Acta Physiol (Oxf.)* 2013; 207 (4): 663-672 doi: 10.1111/al-pha.12054
- Khan Z, Pandey M. Role of kidney biomarkers in chronic kidney disease: an update. *Saudi J Biol Sci* 2014; 21 (4): 294-299 doi: 10.1016/j.sjbs.2014.07.003
- Xiang GD, Zhang H, Bai Y et al. Clinical applications of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the revised chronic kidney disease classification. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (10): 7172-7181
- Bolignano D, Laquaniti A, Coppolino G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of kidney disease. *CJASN* 2009; 4 (2): 337-344 doi: 10.2215/CJN.03530708
- Smith ER, Lee D, Cai MM et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non proteinuric stages 3 and 4 chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (6): 1569-1579 doi: 10.1093/ndt/gfs.586
- Liu KD, Yang W, Go AS, Anderson AH, Feldman HI, Fisher MJ et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIS) study investigators. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels do not improve risk prediction of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83 (5): 909-914. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.025
- Lin HY, Hwang DY, Lee SC et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53 (1): 73-83 doi: 10.1515/ccim-2014-0647
- Hasegawa M, Ishii J, Katagawa F et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Heart Vessels* 2015; 30 (1): 81-88 doi: 10.1007/s00380-013-0454-7
- Liu KD, Yang W, Go AS et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and risk cardiovascular disease and death in CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIS) study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 (2): 267-274 doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.025
- Patel ML, Sachan R, Verma A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease progression in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2016; 26 (2): 125-130 doi: 10.4103/0971-4065.157799
- Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocyte phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008; 118 (5): 1657-1668 doi: 10.1172/JC134487
- Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014; 125: 293-299
- Lim AI, Tanq SC, Lai KN, Leung JC. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of the epithelial cells. *J Cell Physiol* 2013; 228 (5): 917-924. doi: 10.1002/jcp.24267
- Zhang Z, Cai CX. Kidney injury molecule-1 (KIM-1) mediates renal epithelial cell repair via ERK MAPK signaling pathway. *Mol Cell Biophem* 2016; 416 (1-2): 109-116 doi: 10.1007/s11010-016-2700-7
- Humphreys BD, Xu F, Sabbiseti V et al. Chronic kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2013; 123 (9): 4023-4035 doi: 10.1172/JC145361
- Van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212 (2): 209-217 doi: 10.102/path.2175
- Xu PC, Wei L, Shang WY et al. Urinary kidney injury molecule-1 is reflect to pathologic involvement in IgA nephropathy with normotension, normal renal function and mild proteinuria. *BMC Nephrol* 2014; 15: 107 doi: 10.1186/1471-2369-15-107
- Waanders F, Vaidya VS, van Goor H et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction and/or diuretics on urinary kidney injury molecule-1 excretion on nondiabetic proteinuric kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (1): 16-25 doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.021
- Peters HP, Waanders F, Meijer E et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor for

end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (11): 3581-3588 doi: 10.1093/ndt/gfr135

27. Jungbauer CG, Birner C, Jung B et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* 2011; 13 (10): 1104-1110 doi: 10.1093/eurjhf/hfr102

28. Damman K, Masson S, Hillege HL et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32 (21): 2705-2712 doi: 10.1093/eurheartj/ehr190

29. Damman K, Masson S, Hillege HL et al. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1 (5): 417-425 doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.007

30. Кузьмин ОБ, Белянин ВВ, Жежа ВВ. Легкая дисфункция почек у больных сердечной недостаточностью: доклинические признаки и их прогностическое значение. *Журн Сердечная недостаточность* 2014; 15 (2): 126-131 [Kuzmin OB, Belyanin VV, Zhezha VV. Legkaya disfunktsiya pochek u bolnyih serdechnouy nedostatochnoty: doklinicheskie priznaki i ih prognosticheskoe znachenie. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost* 2014; 15 (2): 126-131]

31. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y et al. Renal L- type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (11): 2894-2902 doi: 10.1681/ASN.2007010097

32. Yokoyama T, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T et al. Urinary excretion of liver type fatty acid-binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage. *Am J Pathol* 2009; 174 (6): 2096-2106 doi: 10.2353/ajpath.2009.080780

33. Osaki K, Suzuki Y, Sugaya T et al. Amelioration of angiotensin II-induced salt-sensitive hypertension by liver type fatty acid-binding protein in proximal tubules. *Hypertension* 2013; 62 (4): 712-718 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01203

34. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T et al. Renoprotective effect of renal liver type fatty acid-binding protein and angiotensin II type 1 α receptor loss in renal injury caused by RAS activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306 (6): F655-F663 doi: 10.1152/ajprenal.00460.2013

35. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y et al. Effect of pitavastatin on urinary liver type fatty acid-binding protein in patients with nondiabetic mild chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26 (1): 82-86 doi: 10.1159/000091956

36. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y et al. Effect of erythropoietin on urinary liver type fatty acid-binding protein in patients with chronic renal failure and anemia. *Am J Nephrol* 2006; 26 (3): 276-280 doi: 10.1159/000093960

37. Kamijo A, Sugaya T, Nikawa A et al. Clinical evaluation of urinary excretion on liver type fatty acid-binding protein as a marker to the monitoring of chronic kidney disease. A multicenter trial. *J Lab Clin Med* 2005; 145 (3): 125-133 doi: 10.1016/j.lab.2004.12.003

38. Mou S, Wang Q, Li J et al. Urinary excretion of liver type fatty acid-binding protein as a marker of progressive kidney function deterioration in patients with chronic glomerulonephritis. *Clin Chim Acta* 2012; 413 (1-2): 187-191 doi: 10.1016/j.cca.2011.09.018

39. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N et al. Clinical significance of urinary liver-type acid binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20 (2): 195-203 doi: 10.1007/s10157-015-1144-9

40. Panduru N, Forsblom C, Saraheimo M et al. Urinary liver type fatty acid-binding protein and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 2077-2083 doi: 10.2337/dc12-1868

41. Araki S, Haneda M, Koya D et al. Predictive effect of urinary liver type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 2013; 36 (5): 1248-1253 doi: 10.2337/dc12-1491

государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru

Prof. Oleg B Kuzmin MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University, Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail kuzmin.orgma@mail.ru

Доц. Жежа Владислав Викторович
Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: zhezha56@mail.ru

Associate prof. Vladislav V Zhezha
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: zhezha56@mail.ru

Белянин Виталий Васильевич
Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: Vitbelya@yandex.ru

Vitaly V Belyanin
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: Vitbelya@yandex.ru

Бучнева Наталья Викторовна
Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: buzap01@yandex.ru

Natalya V. Buchneva
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: buzap01@yandex.ru

Ландарь Лариса Николаевна
Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: Landar@mail.ru

Larisa N Landar
Affiliations: 460000, Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: Landar@mail.ru

Сердюк Светлана Владимировна
Россия, 46000, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, кандидат медицинских наук. Тел.: (3532) 774-966, E-mail: chubsvet@mail.ru

Svetlana V. Serdyuk
Affiliations: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: chubsvet@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович
460000, Россия, г. Оренбург, Парковый пр., д. 7. Оренбургский

Поступила в редакцию: 25.06.2016 г.
Принята в печать: 01.02.2017 г.

© И.Н.Бобкова, А.А.Щукина, М.В.Шестакова, 2017
УДК 616.379 – 008.64 : 616.633

И.Н. Бобкова^{1,2}, А.А. Щукина², М.В. Шестакова³

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ НЕФРИНА И ПОДОЦИНА В МОЧЕ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹Научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ²кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ³Эндокринологический научный центр Института диабета, Москва, Россия

I.N. Bobkova^{1,2}, A.A. Shchukina², M.V. Shestakova³

ASSESSMENT OF NEPHRIN AND PODOCIN LEVELS IN THE URINE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

¹ Nephrology department of Research Centre of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ² Department of nephrology and hemodialysis of Professional education Institute of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ³ Endocrinology Research Centre of Institute of diabetes, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить величину экскреции с мочой маркеров подоцитарного повреждения и уточнить их значение для ранней диагностики диабетической нефропатии (ДН) у больных с сахарным диабетом (СД) с разной выраженностью альбуминурии/протеинурии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 74 больных с СД (30 СД 1 и 44 СД 2 типа), которые были разделены на 3 группы: I группа (n=41) – с альбуминурией (АУ) <30 мг/г креатинина мочи (А1), II группа (n=13) – с АУ 30–300 мг/г (А2), III группа (n=20) – с протеинурией (ПУ). ХБП-С1 выявлена у 41 пациента, ХБП-С2 у 25, ХБП-С3 у 8 человек. Артериальная гипертензия наблюдалась у 52 из 74 (70%) обследованных, преимущественно при СД2. Контроль – 10 здоровых. В моче иммуноферментным методом определены уровни структурных белков подоцитов – нефрина и подоцина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Нефринурия (НУ) >5,84 нг/мл/г, не встречающаяся у здоровых, выявлялась у 63% пациентов I гр., у 77% – II гр. и у 80% – III гр. Подоцинурия (ПДУ) >1,73 нг/мл/г выявлялась у 78% пациентов I гр., у 54% – II гр. и у 83% – III гр. НУ у больных с ПУ была достоверно выше, чем при АУ<30 мг/г. ПДУ в подгруппах с разной АУ/ПУ была одинаково высокой и не различалась между типами СД. Выявлена прямая корреляция НУ с АУ (R=0,947, p<0,05). Показатели НУ и ПДУ прямо коррелировали с сывороточным креатинином (R=0,489, p<0,05 и R=0,468, p<0,05) и обратно с СКФ (R=-0,461, p<0,05 и R=-0,36, p<0,05). При длительности СД менее 5 лет НУ прямо коррелировала с HbA1c, а у больных СД 2 – обратно с систолическим АД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Определение уровней в моче нефрина и подоцина может использоваться для ранней диагностики и мониторинга течения ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, альбуминурия, протеинурия, повреждение подоцитов, нефринурия, подоцинурия.

ABSTRACT

THE AIM: to assess excretion value of podocytes injury biomarkers in urine and to clarify their significance for early diabetic nephropathy (DN) diagnostics in diabetes mellitus (DM) patients with different severity of albuminuria (AU)/proteinuria (PU). **PATIENTS AND METHODS.** 74 DM pts were studied, including 30 with type 1 DM (T1DM) and 44 pts with type 2 DM (T2DM). They were divided into three groups: 41 pts with AU <30 mg/gCr (A1), 13 pts with AU 30-300 mg/gCr (A2), 20 pts with PU (A3). CKD S1 was revealed in 41pts, CKD S2 – in 25 pts, CKD S3 – in 8 pts. Arterial hypertension was observed in 52 pts of 74(70%), mainly in T2DM. 10 healthy subjects were studied as control. Urinary levels of nephrin and podocin (an important slit diaphragm proteins) were measured by ELISA. **RESULTS.** Nephriuria (NU) >5,84ng/ml/g, which not detecting in controls, was revealed in 63% of A1 pts, in 77% – in A2, in 80% – in A3. Podocinuria (PdU)>1,73ng/ml/g was revealed in 78% of A1 pts, in 54% of A2 and in 83% – A3. NU in pts with PU was significantly higher than in AU<30 mg/g. PDU in groups with different AU/PU was equally high and has no differ between DM types. Direct correlation was obtained between NU and AU (R=0,947 p<0,05). NU and PdU in T1DM correlated directly with serum creatinine (R=0,489 p<0,05 and R=0,468 p<0,05) and indirectly with GFR (R=-0,461 p<0,05 and R=-0,36 p<0,05). In DM duration less than 5 years NU directly correlated with HbA1c level, in T2DM – indirectly with systolic blood pressure. **CONCLUSION.** Nephrin and podocin levels can be useful for early diagnostics and monitoring of DN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, albuminuria, proteinuria, podocytes injury, nephriuria, podocinuria.

Бобкова И.Н. 119991, Россия, Москва, ул. Трубейская, д. 8, стр. 2.
Первый Московский государственный медицинский университет им.
И.М. Сеченова; отдел нефрологии научно-исследовательского центра,
кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального
образования. Тел.: 8(499)-248-41-66, E-mail: irbo.mma@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во многих развивающихся и в большинстве развитых стран мира наблюдается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), что позволило в настоящее время говорить о пандемии этой болезни. Так, по опубликованному в 2015 г. данным Международной федерации диабета (IDF), в мире 415 миллионов людей в возрасте 20–79 лет страдают СД, через 20 лет прогнозируют увеличение этого количества до 640 миллионов (на 55%) [1]. Согласно Российскому Государственному регистру больных с СД, на январь 2015 г. в нашей стране по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается 4095 миллиона больных, что составляет 2,8% населения РФ [2]. За последние 5 лет распространенность СД в РФ увеличилась на 23%, главным образом за счет СД 2-го типа, причем более чем у половины этих больных СД ранее не был диагностирован [2, 3]. Между тем, результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр, показали, что истинная распространенность СД в России, выявленная в разных возрастных группах при активном скрининге, приблизительно в 2–3 раза превышает официально зарегистрированную, что составляет около 10 миллионов человек (7% населения нашей страны) [4]. Россия входит в десятку стран-лидеров по заболеваемости СД, занимая в этом рейтинге пятую позицию [1].

Одним из наиболее опасных последствий СД, причиной инвалидизации и высокой смертности является диабетическая нефропатия (ДН), занимающая ведущие позиции в структуре терминальной почечной недостаточности (тПН) у больных на заместительной почечной терапии [1, 5]. В России при общей заниженной частоте регистрируемых осложнений СД распространенность нефропатии недооценивается особенно серьезно. Так, при активном скрининге у больных СД 2-го типа частота выявления ДН в 6 раз превысила регистрируемую в общей популяции СД 2-го типа [2].

Значительная распространенность СД, высокий риск развития и тяжесть связанных с этим заболеванием сосудистых осложнений (в частности ДН), растущее бремя финансовых затрат на их лечение, бесспорно, представляют серьезные проблемы для здравоохранения разных стран. В этой связи особую актуальность приобретает раннее выявление нефропатии с целью своевременного начала нефропротекции и отдаления развития тПН.

Единственным используемым в рутинной практике методом ранней диагностики ДН яв-

ляется определение уровня альбуминурии (АУ). Было показано, что АУ коррелирует с выраженностью морфологических изменений в почках [6]. Экскреции альбумина с мочой в количестве от 30 до 300 мг/сут (30–300 мг/г креатинина мочи), ранее называемая микроальбуминурией (МАУ), длительное время считалась маркером, отражающим начальные функциональные и структурные изменения в почке при СД. Однако проведенные к настоящему времени исследования доказали, что характерные для СД экспансия мезангия, увеличение толщины гломерулярной базальной мембраны и объема клубочков обнаруживаются и при меньших значениях АУ (<30 мг/сут или <30 мг/г креатинина мочи); при МАУ эти изменения более выражены, и в части клубочков уже может выявляться гломерулосклероз, появление же стойкой протеинурии (ПУ) свидетельствует о потере около 50–70% клубочков [5–8]. Градация АУ и определение ее диагностического уровня стали предметом длительной дискуссии. Согласно современным международным и отечественным рекомендациям, при сохранении прежних численных значений МАУ сегодня называют «высокой АУ» (подчеркивая, что это уже клинически значимый, а не самый ранний признак), для уровня АУ <30 мг/сут, традиционно считавшегося «нормоальбуминурией», предложено определение «повышенная АУ», «оптимальной» считают АУ <10 мг/сут [8–10]. Анализ рандомизированных исследований (HOPE, LIFE, Framingham Heart Study и др.) показал, что МАУ и так называемая «low-grade albuminuria», как отражение генерализованной дисфункции эндотелия сосудов, тесно связаны с повышением риска развития сердечно-сосудистых катастроф и смертности от любых причин даже в популяции населения без СД и артериальной гипертензии (АГ). Поэтому значимость повышения АУ для диагностики субклинического течения ДН далеко не абсолютна. Все вышеизложенное определяет актуальность поиска более информативных и специфичных ранних маркеров поражения почек при СД.

Цель исследования: определить величину экскреции с мочой структурно-функциональных белков подоцитов (нефрина и подоцина) и уточнить значение данных мочевых показателей как ранних маркеров субклинического течения ДН у больных с СД с разной степенью выраженности АУ/ПУ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 74 пациента с диагнозом СД, в том числе, 30 – с СД 1-го типа и 44 – с

СД 2-го типа, из них 37 (50%) мужчин, 37 (50%) женщин в возрасте от 18 до 80 лет. Средний возраст больных с СД 1-го типа составил $36,9 \pm 17$ лет, длительность основного заболевания – $18,4 \pm 13$ лет. Средний возраст обследуемых с СД 2-го типа составил $60,5 \pm 10$ лет, длительность заболевания – $11,5 \pm 7,5$ лет. Пациенты находились на обследовании и лечении в ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) МЗ РФ, в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева ПМГМУ им. И.М. Сеченова. В группу контроля вошли 10 здоровых добровольцев (4 мужчины, 6 женщин в возрасте от 19 до 77 лет).

Из исследования исключали пациентов: с декомпенсированным СД (уровень гликозилированного гемоглобина $HbA1c > 10\%$); ПУ более 2 г/сут; выраженной дисфункцией почек (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²); острым воспалительным заболеванием любой этиологии на момент исследования; острым или хроническим гломерулонефритом; ишемической болезнью почек; онкологической патологией, системными васкулитами, амилоидозом, сердечной недостаточностью III–IV ст. (по NYHA), острым нарушением мозгового кровообращения, тяжелой артериальной гипертензией 3 степени, беременных.

Всем больным было выполнено клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр с определением индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), общеклинические анализы крови и мочи, концентрации альбумина в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом, рассчитано соотношение концентрации альбумина к креатинину мочи (мг/г креатинина мочи), в сыворотке крови оценены концентрация глюкозы, уровень $HbA1c$, креатинина, произведен расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ, выполнено УЗИ почек для оценки их размеров и исключения аномалии развития, нефролитиаза.

Специальным методом исследования явилось определение в утренней порции мочи уровня структурно-функциональных белков подоцитов – нефрина (n=74) и подоцина (n=70) – с помощью наборов для иммуноферментного анализа («ELISA Kit») производства «CUSABIO» (China) с расчетом концентрации на единицу креатинина мочи в исследованном образце.

Результаты исследования маркеров подоцитарного повреждения сравнивали в группах больных с СД, различающихся по выраженности альбуминурии/протеинурии [8]:

I группа (n=41) – пациенты с СД 1-го и 2-го типа с АУ < 30 мг/гCr (A1);

II группа (n=13) – пациенты с СД 1-го и 2-го типа с АУ $30–300$ мг/гCr (A2);

III группа (n=20) – пациенты с СД 1-го и 2-го типа с ПУ.

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 52 из 74 (70%) обследованных, преимущественно у больных с СД 2-го типа. Коррекция АГ проводилась с помощью ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов. ХБП 1 стадии выявлена у 41 обследованного пациента, ХБП 2 стадии – у 25, ХБП 3 стадии – у 8 человек.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 10,0» («StatSoft», США). При анализе уровней медиаторов в моче, имеющих отличное от нормального распределение, оценивали медиану, разброс величин по отношению к медиане характеризовали показателем интерквартильного размаха [25; 75%], куда входят 50% всех полученных значений. При сравнении двух групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ по методу Спирмена. Достоверность различий частот в двух группах оценивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели нефринурии (НУ) и подоцинурии (ПДУ), превышающие по уровню 75-й перцентиль в контрольной группе (т.е. практически не встречающиеся у здоровых), мы принимали за «положительные» значения (НУ⁺ $> 5,84$ нг/мл/г; ПДУ⁺ $> 1,73$ нг/мл/г). НУ⁺ выявлялась, в среднем, у 69% (52 из 74) больных с СД: у 63% (26 из 41) пациентов с АУ < 30 мг/г (A1), у 77% (10 из 13) – с АУ $30–300$ мг/г (A2) и у 80% (16 из 20) – с ПУ (рис. 1).

ПДУ⁺ выявлялась у 74% (31 из 70) общей группы больных с СД, в том числе, у 78% (31 из 40) пациентов I группы (A1), у 54% (7 из 13) – из II группы (с A2) и у 83% (52 из 70) больных из III группы (с ПУ) (рис.2). Больные с СД1 и СД2 типов с НУ⁺ и ПДУ⁺ в каждой подгруппе распределялись практически равномерно (см. рис. 1, 2).

Средний уровень НУ в подгруппах больных с альбуминурией A1 и A2 не различался между СД 1-го и 2-го типов (7,06 [5,98;7,22] и 7,03 [6,07;7,82] нг/мл/г – СД1 и СД2 с альбуминурией A1 соответственно, $p > 0,05$; 9,56 [7,66;9,56] и 6,91 [6,73;7,06] нг/мл/г – СД1 и СД2 с альбуминури-

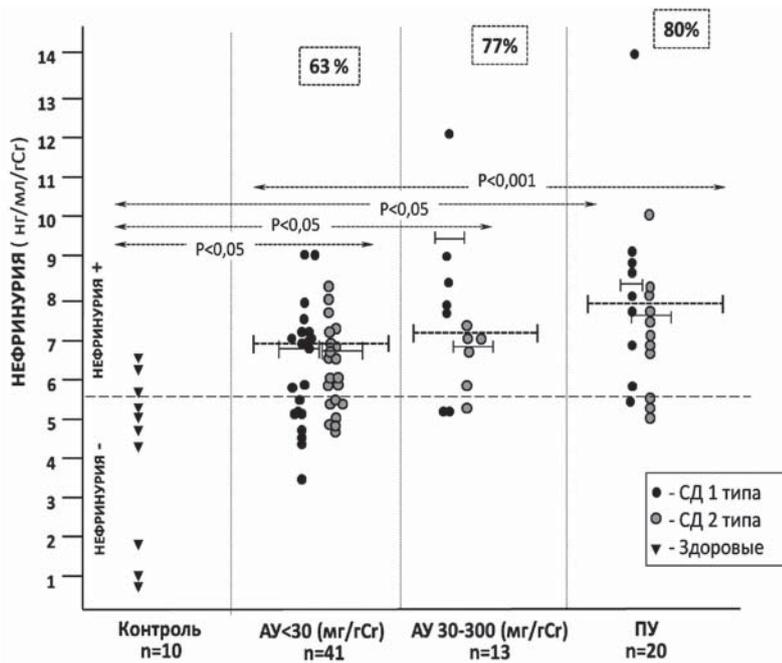


Рис. 1. Нефринурия у больных с сахарным диабетом (n=74).

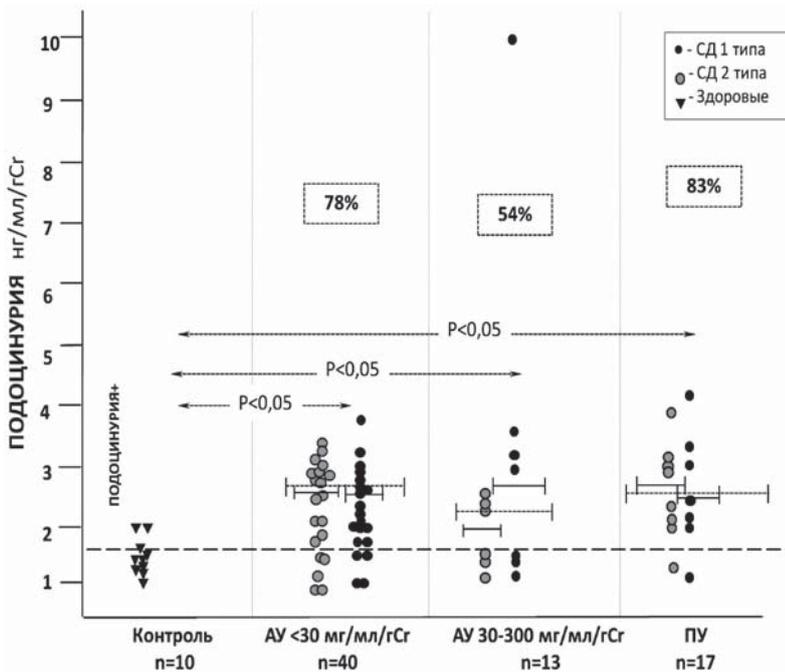


Рис. 2. Подоцинурия у больных с сахарным диабетом (n=70).

ей А2 соответственно, $p>0,05$), что, по-видимому, отражает общность механизмов повреждения подоцитов при диабете. При клинически явной ДН, протекающей с ПУ, экскреция нефрина с мочой была достоверно выше, чем в подгруппе с альбуминурией А1 (таблица).

У пациентов с СД1 типа с ПУ нефринурия достоверно превышала таковую у больных СД2 типа (8,67 [8,04;9,93] и 7,46 [7,38;7,68] нг/мл/г соответственно, $p<0,05$).

Средний уровень ПДУ в подгруппах больных с альбуминурией А1 и А2 и с ПУ был одинаково высок (таблица) и не различался между СД 1 и 2 типов (2,5[2,1;2,86] и 2,7 [2,4;3,01] нг/мл – СД1 и СД2 с альбуминурией А1 соответственно, $p>0,05$; 2,05[2,03;2,45] и 2,6 [2,0;3,27] нг/мл/г – СД1 и СД2 с альбуминурией А2 соответственно, $p>0,05$; 2,6 [2,12;3,09] и 2,8 [2,2;4,24] нг/мл/г – СД1 и СД2 с ПУ соответственно, $p>0,05$).

У пациентов с СД 1 типа выявлена прямая корреляция НУ с выраженностью АУ ($R=0,47$, $p<0,05$), эта связь была более выраженной у больных с альбуминурией А2 ($R=0,947$, $p<0,05$). Наиболее сильной и достоверной была взаимосвязь НУ с ПУ ($R=0,953$, $p<0,01$).

Показатели НУ и ПДУ у больных с СД 1-го типа прямо коррелировали с уровнем креатинина сыворотки крови ($R=0,489$, $p<0,05$ и $R=0,468$, $p<0,05$ соответственно) и обратно – со СКФ ($R=-0,461$, $p<0,05$ и $R=-0,36$, $p<0,05$ соответственно), что отражает роль подоцитарного повреждения не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в развитии гломерулосклероза и формировании дисфункции почек. На это указывает и выявленная нами прямая взаимосвязь между уровнем НУ и длительностью СД, которая была достоверной и имела наибольшую силу у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин независимо от типа диабета ($R=0,73$, $p<0,05$).

У пациентов с длительностью СД1 и СД2 менее 5 лет НУ прямо коррелировала с показателем гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} ($R=0,84$, $p<0,01$).

На величину показателя НУ при разной длительности диабета оказывала влияние АГ. Это более четко прослеживалось у больных с СД 2-го типа, у которых АГ выявлялась не только в процессе развития ДН, но часто предшествовала развитию патологии почек. У данной категории больных нами выявлена прямая достоверная связь систолического артериального давления с выраженностью экскреции нефрина с мочой ($R=0,33$, $p<0,05$).

Таблица
Средние показатели нефринурии (НУ⁺) и подоцинурии (ПДУ⁺) в подгруппах больных с сахарным диабетом, Me [интерквартильный размах], n=52

Подгруппы обследованных	Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов	
	НУ ⁺ (нг/мл/гCr)	ПДУ ⁺ (нг/мл/гCr)
СД с АУ <30 мг/гCr	7,04 [6,07;7,22] n=26	2,5 [2,03;3,01] n=31
II. СД с АУ 30–300 мг/гCr	7,36 [6,73;9,56] n=10	2,03 [1,48;3,04] n=7
III. СД с ПУ	7,76 [7,42;8,49] n=16	2,7 [2,03;3,73] n=14
IV. Здоровые	5,3 [1,0;5,84] n=10	1,56 [1,21;1,73] n=10
$p_{(I, II, III, IV)}$	$p_{I-III} < 0,001$ $p_{I-IV} < 0,05$ $p_{II-III} > 0,05$ $p_{II-IV} < 0,05$ $p_{III-IV} > 0,05$ $p_{III-IV} < 0,05$	$p_{I-III} > 0,05$ $p_{I-IV} < 0,05$ $p_{II-III} > 0,05$ $p_{II-IV} < 0,05$ $p_{III-IV} > 0,05$ $p_{III-IV} < 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия предметом пристального внимания и научных исследований в нефрологии являются подоциты и их участие в патогенезе различных протеинурических форм поражения почек не только наследственных, но и приобретенных, в том числе ДН.

Предпосылками к такому направлению исследований послужили экспериментальные работы, продемонстрировавшие важную роль подоцитов в поддержании нормальной структуры и функции почечного клубочка и ключевое значение этих нарушений в развитии ПУ и прогрессировании гломерулосклероза [11–14]. В ранее опубликованном обзоре мы подробно осветили структурные и функциональные изменения подоцитов, ассоциированные с метаболическими, эндокринными и гемодинамическими расстройствами при СД, ознакомили с результатами современных экспериментальных и клинических исследований по данным вопросам [15]. В частности было показано, что воздействие на подоциты гипергликемии, конечных продуктов гликозилирования (КПГ), компонентов активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), внутриклубочковой гипертензии, оксидативного стресса и других факторов приводит к повреждению комплекса адгезивных белков, закрепляющих подоциты на базальной мембране клубочка (БМК), к перестройке актинового цитоскелета с развитием эффекта сглаживания подоцитарных отростков, усиленному апоптозу подоцитов с последующим их отслоением от БМК и экскрецией с мочой как

целых клеток (подоцитурия), так и отдельных подоцитарных белков (неффрина, подоцина и др.) [16–21]. Важно, что ультраструктурные и функциональные нарушения в подоцитах предшествуют повышению альбуминурии и могут обнаруживаться даже при непродолжительном течении СД, что определяет еще один важный аспект изучения маркеров подоцитарной дисфункции – для ранней диагностики и мониторинга течения ДН.

По нашим данным, высокая экскреция маркеров подоцитарного повреждения отмечалась у части пациентов уже при альбуминурии < 30 мг/г, а при развитии МАУ и особенно ПУ частота обнаружения высокой нефрин- и подоцинурии нарастала. Ожидаемо, что наиболее высокие показатели НУ выявлялись у пациентов с ПУ, отражая более выраженные изменения в подоцитах при клинически явной ДН. Полученные нами результаты согласуются с другими исследованиями, свидетельствующими о вовлечении подоцитов в процессы инициации почечного повреждения при СД. В частности, А. Pätäri и соавт. [22] провели кросс-секционное исследование у больных с СД 1-го типа и выявили методом иммуноблоттинга НУ у 30% больных СД с нормоальбуминурией (в нашем исследовании соответствует АУ А1), у 17% – с МАУ (в нашем исследовании соответствует АУ А2), у 28% – с ПУ, тогда как в моче здоровых лиц нефрин не определялся. В работе В. Jim [23] НУ выявлялась у 54% больных с нормоальбуминурией и у всех больных СД 2-го типа с ПУ и МАУ. Как и в нашем исследовании, средний уровень экскреции нефрина с мочой у пациентов с МАУ и особенно с ПУ достоверно превышал таковой у пациентов с меньшей величиной АУ.

Повышенные концентрации глюкозы, воздействуя на подоциты, активируют экспрессию в них коллагена IV типа и фибронектина, подавляют механизмы расщепления внеклеточного матрикса (снижают продукцию матриксной металлопротеиназы 2-го типа и увеличивают продукции её тканевого ингибитора), что в целом способствует утолщению БМК [24]. Гипергликемия вызывает реорганизацию актиновых фибрилл в цитоскелете подоцита с нарушением архитектоники его тела и ножек, способствуя таким образом развитию АУ/ПУ [24]. Одним из основных механизмов, посредством которых гипергликемия оказывает повреждающее действие на структуры почки, в том числе подоциты, является неферментативное гликозилирование белков с образованием токсичных продуктов. Наибольшее повреждающее действие оказывают КПГ. Они образуются в организме боль-

ного с СД довольно быстро, в течение нескольких месяцев, после чего даже тщательная компенсация гликемии уже не способна полностью устранить присутствие этих веществ. Именно необратимостью КПП объясняют продолжающееся прогрессирование сосудистых осложнений даже при хорошей компенсации СД. Подоциты являются мишенью для КПП, о чем свидетельствует экспрессия ими соответствующих рецепторов. Так, *in vitro* в культуре подоцитов экспериментальных животных с СД и подоцитов пациентов с СД было продемонстрировано снижение ими экспрессии нефрина под воздействием гликированного альбумина, который проявлял свои эффекты при соединении с рецепторами КПП [25]. Экспрессию рецепторов КПП в подоцитах активирует не только гипергликемия, но и ангиотензин-II (АТ-II) через АТ₂-рецепторы [25]. Эти сигнальные пути могут представлять дополнительный интерес как потенциальный объект воздействия препаратов, блокирующих РААС, с точки зрения уменьшения токсических эффектов КПП.

По нашим данным, у пациентов с СД 1-го и СД 2-го типов с длительностью заболевания не более 5 лет выявлялась сильная высокодостоверная взаимосвязь НУ с уровнем гликозилированного гемоглобина, что также указывает на ключевую роль гипергликемии в формировании подоцитарной дисфункции даже при непродолжительном течении СД и подчеркивает необходимость достижения оптимального контроля гликемии для профилактики развития и нарастания тяжести ДН.

По современным представлениям, повреждающее воздействие на подоциты оказывает системная, а также внутриклубочковая гипертензия, что было продемонстрировано при ДН и гипертоническом нефроангиосклерозе [26–29]. Установлено, что длительное воздействие мощного гидравлического пресса приводит к механическому растяжению подоцитов, нарушению синтеза адгезивных белков, снижению экспрессии ряда структурных подоцитарных белков [30]. Введение ангиотензина в эксперименте у крыс, помимо развития АГ, сопровождалось апоптозом подоцитов и уменьшением экспрессии нефрина [31]. Кроме того, в эксперименте показано, что подоциты сами являются одним из источников синтеза компонентов РААС в почке. Высокие концентрации глюкозы и механическое растяжение индуцируют синтез АТ-II подоцитами через активацию экспрессии ангиотензиногена. Под воздействием повреждающих факторов подоциты экспрессируют АТ₁- и АТ₂-рецепторы, приобретая, таким

образом, способность отвечать на действие циркулирующего АТ-II. Помимо гипергликемии и механического растяжения, продукцию АТ-II в подоцитах активируют трансформирующий фактор роста-β1, реактивные кислородные радикалы, компоненты ПУ [32, 33].

В нашем исследовании достоверная взаимосвязь АГ с выраженностью экскреции нефрина с мочой выявлялась у больных с СД 2-го типа, при СД 1-го типа она не достигла уровня статистической значимости, что, как мы полагаем, связано с большей частотой обнаружения АГ именно в группе больных с СД 2-го типа. Больные с СД 2-го типа были старше, многие из них уже имели АГ к моменту развития у них ДН.

Экспериментальными исследованиями последних лет было убедительно показано, что повреждение подоцитов имеет первостепенное значение не только в нарушении проницаемости фильтрационного барьера и развитии ПУ, но и в формировании гломерулосклероза и нарушении функции почек [13]. При интенсивном или продолжительном воздействии повреждающих факторов происходит значительное смывание подоцитов в мочевое пространство, что при ограниченной пролиферативной способности этих клеток приводит к подоцитопении. На месте потери подоцита БМК оголяется, срастается с капсулой Шумлянско-Боумена, формируя очаги гломерулосклероза. Кроме того, в процессе повреждения подоциты утрачивают способность экспрессировать специфические подоцитарные белки, меняют эпителиальный фенотип и начинают экспрессировать маркеры мезенхимальных клеток. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя таким образом формирование гломерулосклероза и нарушение функции почек [13, 34, 35].

На важную роль подоцитарной дисфункции в механизмах прогрессирования ДН косвенно указывают и результаты нашего исследования. Так, у пациентов с СД с разной выраженностью АУ/ПУ показатель экскреции с мочой нефрина прямо коррелировал с уровнем креатинина в сыворотке крови и обратно – с СКФ, а у пациентов со стойким снижением СКФ менее 60 мл/мин выявлялась сильная прямая взаимосвязь между уровнем нефринурии и длительностью СД, что отражает причинно-следственную взаимосвязь пролонгированного повреждения подоцитов при длительном течении СД с развитием дисфункции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у большинства (от 63 до 74%) больных с СД выявляется высокая экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов (нефрина, подоцина), предшествующая развитию клинически значимой альбуминурии и ПУ, что позволяет использовать данные мочевые тесты для ранней доклинической диагностики гломерулярного повреждения при СД.

Тесные корреляции уровня в моче биомаркеров подоцитарной дисфункции (в большей степени нефринурии) с клиническими проявлениями поражения почек (выраженностью альбуминурии/протеинурии, артериальной гипертензии, почечной дисфункции), а также уровнем гликозилированного гемоглобина крови раскрывают перспективы применения изученных мочевых тестов для неинвазивного мониторинга развивающихся при СД гломерулярных изменений и оценки риска их прогрессирования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *International Diabetes Federation atlas (7th edition update)*. Brussels, Belgium. International Diabetes Federation; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет* 2015; 18(3): 5-22. DOI: 10.14341/DM201535-22 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Nacionalnyj registr saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: status 2014 i perspektivy razvitiya. *Saharnyj Diabet* 2015; 18(3): 5-22]
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет* 2016; 19(2): 104-112. DOI: 10.14341/DM2004116-17 [Dedov II, Shestakova MV, Galstjan GR. Rasprostranjonnost saharnogo diabeta 2 tipa u vzroslogo naselenija Rossii (issledovanie NATION). *Saharnyj Diabet* 2016; 19(2): 104-112]
4. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике. *Сахарный диабет* 2010; 13(3): 6-13. DOI: 10.14341/2072-0351-5480 [Dedov II. Saharnyj diabet: razvitie tehnologij v diagnostike, lechenii i profilaktike. *Saharnyj Diabet* 2010; 13(3): 6-13]
5. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011; 14(1): 81-88. DOI: 10.14341/2072-0351-6254 [Shestakova MV, Shamhalova Msh, Jarek-Martynova Iya i dr. Saharnyj diabet i hronicheskaja bolezniy почек: dostizheniya, nereshennyye problemy i perspektivy lecheniya. *Saharnyj Diabet* 2011; 14(1): 81-88]
6. Shestakova M, Mukhin N, Dedov I et al. Protein-loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. *J Int Med* 1992; 231(3): 213-217
7. Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E et al. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26(4): 8-14. DOI: 10.2337/diabetes.52.4.1031
8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1): 67-77. DOI [313.053-036.865+613.693]-08.847 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA i dr. Klinicheskije recomendacii po diagnostice i lecheniju diabeticheskoy nefropatii. *Nefrologija* 2015; 19(1): 67-77]
9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(5):850-886
10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern* 2013; 3: 1-150
11. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83(1): 253-307. DOI: 10.1152/physrev.00020.2002
12. Barisoni L, Kopp JB. Update in podocyte biology: putting one's best foot forward. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(3): 251-258. DOI: 10.1097/01.mnh.0000069861.94246.8c
13. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2131-2147. DOI: 10.1038/sj.ki.5000410
14. Kriz W, Elger M, Nagata M et al. The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1994; suppl 45; S64-S72
15. Бобкова ИН, Шестакова МВ, Щукина АА. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015; 2(19): 33-44 [Bobkova IN, Shestakova MV, Schukina AA. Diabeticheskaja nefropatija –fokus na povrezhdenie podocytov. *Nefrologija* 2015; 2(19): 33-44]
16. Granier C, Makni K, Molina L. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 7922-799. DOI: 10.1093/ndt/gfm834
17. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Current Diabetes Reviews* 2008; 4: 39-45. DOI: 10.2174/157339908783502370
18. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease. Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54(6): 1626-1634. DOI.org/10.2337/diabetes.54.6.1626
19. Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. *The Scientific World Journal* 2009; 9: 1127-1139. DOI: 10.1100/tsw.2009.133
20. Reddy GR, Kotlyarevska K, Ransom RF. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte key to the origins of diabetic nephropathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 32-36. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3282f2904d
21. Steffes MW, Schmidt D, McGregory R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subject and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 59: 2104-2113. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x
22. Pățari A, Forsblom C, Havana et al. Nephrouria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2969-2974. DOI: 10.2337/diabetes.52.12.2969
23. Jim B, Ghanta M, Qipo A et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: A cross sectional study. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e36041. DOI: 10.1371/journal.pone.0036041
24. Gruden G, Perin PC, Camussi G. Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology. *Current Diabetes Review* 2005; 1(1): 27-40
25. Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. *Scientific World Journal* 2009; 9: 1127-1139. DOI: 10.1100/tsw.2009.133
26. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1957-1972. DOI: 10.1007/s001250100000
27. Wang G, Lai FM, Kwan BC et al. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis. *Am J Hypertens* 2009; 22: 300-306. DOI: 10.1038/ajh.2008.360
28. Forbes JM, Bonnet F, Russo LM et al. Modulation of nephrin in the diabetic kidney: association with systemic hypertension and increasing albuminuria. *J of Hypertension* 2002; 20(5): 985-992
29. Amazonas RB, de Almedia Sanita R, Kawashi H et al. Prevention of hypertension with or without renin-angiotensin system inhibition precludes nephrin loss in the early stage of experimental diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 2007; 107: 57-64
30. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol* 2009; 221(2):

288-295. DOI: 10.1002/jcp.21856

31. Jia J, Ding G, Zhu J et al. Angiotensin II infusion induced nephrin expression changes and podocyte apoptosis. *Am J Nephrol* 2008; 28 (3): 500-507. DOI: 10.1159/000113538

32. Abbate M, Zoja C, Morigi M et al. Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2002; 161(6): 2179-2193. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64495-1

33. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K et al. Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65(1): 30-39. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00362.x

34. Li Y, Kang YS, Dai C et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172(2): 299-308. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070057

35. Liu Y. New Insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 212-222. DOI: 10.1681/ASN.2008121226

Сведения об авторах:

Проф. Ирина Николаевна Бобкова, д.м.н.
119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; отдел нефрологии Научно-исследовательского центра, кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования. Тел.: 8(499)-248-41-66, E-mail: irbo.mma@mail.ru

Irina N. Bobkova MD, PhD, DMedSci, professor
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Nephrology department of Research Centre, Department of nephrol-

ogy and hemodialys of Professional education Institute. Phone: 8(499)-248-41-66, E-mail: irbo.mma@mail.ru

Анна Александровна Шукина
119991, Россия, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования, аспирант. Тел.: 8(499)-248-41-66, E-mail: pikeann@rambler.ru

Doctor Anna A. Shchukina
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of nephrology and hemodialys of Professional education Institute. Phone 8(499)-248-41-66, E-mail: pikeann@rambler.ru

Академик Российской академии наук, проф. Шестакова Марина Владимировна, д.м.н.

117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Эндокринологический научный центр, директор Института диабета. Тел.: 8 (495) 500-00-90, E-mail: nephro@endocrincentr.ru
Marina V. Shestakova, MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Science

Affiliations: 117036 Russia, Moscow, Dmitriya Uljanova str., 11 Endocrinology Research Centre, Institute of diabetes, director. Phone: 8 (495) 500-00-90, E-mail: nephro@endocrincentr.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.09.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.

© В.И.Шоломова, Е.А.Сагинова, А.В.Балацкий, Л.М.Самоходская, М.Ю.Бровко, Л.Французевич, Т.Н.Краснова, М.В.Лебедева, В.В.Краева, Н.А.Мухин, 2017
УДК [616.24 – 002.07 + 616 – 056.257] : 616.61

*В.И. Шоломова^{1,2}, Е.А. Сагинова¹, А.В. Балацкий¹, Л.М. Самоходская¹,
М.Ю. Бровко², Л. Французевич¹, Т.Н. Краснова^{1,2}, М.В. Лебедева²,
В.В. Краева^{1,2}, Н.А. Мухин^{1,2}*

ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С САРКОИДОЗОМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

*V.I. Sholomova^{1,2}, E.A. Saginova¹, A.V. Balatckii¹, L.M. Samohodskaja¹,
M.Iu. Brovko², L. Frantcuzevich¹, T.N. Krasnova^{1,2}, M.V. Lebedeva²,
V.V. Kraeva^{1,2}, N.A. Muhin^{1,2}*

RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS WITH OVERWEIGHT

¹ Moscow state University named after M. V. Lomonosov, ²First Moscow state medical University named after I. M. Sechenov

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить влияние ожирения на формирование ХБП у пациентов с саркоидозом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** 46 пациентов с саркоидозом без признаков первичной патологии почек и тяжелой сердечно-сосудистой патологии были разделены на 4 группы в зависимости от наличия ожирения и активности заболевания: 1 – с ожирением и активным саркоидозом, 2 – с активным саркоидозом без ожирения, 3 – с ожирением и неактивным саркоидозом, 4 – с неактивным саркоидозом без ожирения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено негативное влияние ожирения и активности заболевания на СКФ у пациентов с саркоидозом. Наименьшая СКФ наблюдалась в группе 1 (71 ± 10 мл/мин), достоверно более высокая в группах 2 и 3 (83 ± 8 и 82 ± 8 мл/мин) и наибольшая в группе 4 (110 ± 13 мл/мин). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ожирение при саркоидозе приводит к усугублению потери функции почек и определяет необходимость проведения активной иммуносупрессивной терапии с целью предотвращения развития хронической болезни почек.

Ключевые слова: ожирение, саркоидоз, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, нефропатия, СКФ.

ABSTRACT

THE AIM: to investigate presence of renal dysfunction in patients with sarcoidosis with overweight. **PATIENTS AND METHODS:** 46 patients with sarcoidosis (without signs of primary kidney and severe cardiovascular pathology) were divided into 4 groups: 1st – with obesity and active sarcoidosis, 2nd – without obesity with active sarcoidosis, 3rd – with obesity without active sarcoidosis, 4th – without obesity and active sarcoidosis. **RESULTS:** Negative impacts of obesity and sarcoidosis activity on GFR were found. The lowest GFR was observed in 1st group (71 ± 10 ml/min), significantly higher – in 2nd and 3rd groups (83 ± 8 and 82 ± 8 ml/min) and the highest – in 4th group (110 ± 13 ml/min). **CONCLUSION:** Obesity in sarcoidosis is associated with renal dysfunction.

Keywords: obesity, sarcoidosis, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, nephropathy, GFR.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение относится к актуальным проблемам современной медицины, поскольку его распространенность во всех группах населения, в том числе и среди молодых людей, высока, и продолжает увеличиваться с каждым годом, приобретая характер пандемии [1]. Значение многостороннего

изучения ожирения обусловлено частотой вовлечения в патологический процесс многих органов и систем, развитием жизнеугрожающих осложнений (артериальная гипертензия), хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет [2], а также поражением почек, которое в настоящее время относят к одной из важнейших социально значимых медицинских проблем. Патогенез поражения почек у больных с ожирением изучен недостаточно, традиционно

Шоломова В.И. 119435, Москва, ул. Россолимо, д.11, стр. 5. Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, факультет фундаментальной медицины. Тел.: 8-499-248-57-55, e-mail: vsholomova@mail.ru

его связывают с артериальной гипертензией и нарушением углеводного обмена. В последнее время публикуются все больше работ, доказывающих влияние избыточной массы тела на формирование поражения почек даже при отсутствии ассоциированных состояний [3, 4]. Известно, что ожирение может оказывать влияние на течение как хронической болезни почек (ХБП), так и широкого спектра аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний [5], в том числе саркоидоза [6].

Саркоидоз – системное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии с преимущественным поражением легких, в целом рассматриваемое как заболевание с благоприятным течением. Внелегочные манифестации, к которым относится поражение кожи, сердца, нервной системы, почек, встречаются с различной частотой и могут ухудшать прогноз пациентов [7]. Возможны различные варианты поражения почек при саркоидозе: помимо мочекаменной болезни (МКБ), встречаются гранулематозное поражение почечного интерстиция с формированием тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), гломерулонефрит (ГН) [8]. В условиях ожирения метаболические нарушения могут приводить к прогрессированию поражения почек при саркоидозе, в том числе, за счет усугубления эндотелиальной дисфункции, обусловленной воспалением. Проблема взаимоотношений метаболических нарушений и поражения почек у больных с саркоидозом изучена недостаточно.

Целью нашего исследования было изучить влияние ожирения на формирование ХБП у пациентов с саркоидозом, выделив из них группы больных, нуждающихся в более активном лечении.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 46 больных с саркоидозом с преимущественным поражением легких, наблюдавшихся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева в 2015–2016 гг.

Среди 46 обследованных пациентов диагноз саркоидоза был подтвержден морфологически у 40 пациентов не менее чем за 1 мес до начала обследования.

Критериями исключения являлись острая сердечно-сосудистая патология в анамнезе (нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда), сахарный диабет, заболевания почек (нефролитиаз, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), активная инфекция (в т.ч.

мочевая), заболевания печени, системные заболевания соединительной ткани.

Клиническое обследование больных проводилось по принятому в пульмонологическом отделении плану и включало мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (МСКТ ОГК), исследование функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, эхокардиографию, проведение теста 6-минутной ходьбы и оценку клинико-лабораторной активности саркоидоза, в том числе с помощью С-реактивного белка (СРБ) и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Также определяли концентрации общего холестерина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Пациенты были разделены на 4 группы, сопоставимые по полу и возрасту, в зависимости от активности саркоидоза и наличия ожирения.

Группу 1 составили 8 пациентов с активным саркоидозом с преимущественным поражением легких и ожирением [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²]. Изменения в легких у этих больных не сопровождались выраженной дыхательной недостаточностью (у 3 пациентов имелась дыхательная недостаточность I степени), а активность заболевания подтверждалась повышенным уровнем СРБ ($1,1 \pm 0,3$ мг/дл) и АПФ (114 ± 17 ЕД). У всех больных 1-й группы отсутствовали значимые изменения мочевого осадка. Терапия ингибиторами АПФ (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) не проводилась.

Группа 2 составлена из 18 пациентов с активным саркоидозом без ожирения (ИМТ < 30 кг/м²). У больных также отсутствовали дыхательная недостаточность и признаки саркоидного поражения почек, а признаки активности, по данным МСКТ ОГК, сопровождались повышением СРБ ($1,0 \pm 0,5$ мг/дл) и АПФ (125 ± 26 ЕД). Пациенты не получали терапию иАПФ или БРА.

Обследование большинства больных из групп 1 и 2 проводилось до назначения либо усиления иммуносупрессивной терапии. Длительность саркоидоза в группах 1 и 2 была сопоставима – 1,5–2 года.

Группы 3 и 4 составили пациенты с саркоидозом в стойкой ремиссии: с ожирением (группа 3, n=10) и нормальной массой тела (группа 4, n=13). Больные, включенные в эти группы, наблюдались клиникой и в течение многих лет не имели клинических, лабораторных и рентгенологических признаков активности саркоидоза. У них также отсут-

Характеристика групп пациентов с саркоидозом

Группы, количество пациентов (n)	1 (n=8)	2 (n=18)	3 (n=10)	4 (n=13)	Достоверные различия, $p \leq 0,05$
Возраст, лет	47 {34–60}*	38 {29–53}	56 {39–62}	55 {54–62}	–
Пол, % мужчин	50%	56%	50%	38%	–
ИМТ, кг/м ²	35 ± 3*	25 ± 2	36 ± 4	25 ± 2	$p_{1-2} = 3 \cdot 10^{-5}$ $p_{1-3} = 3 \cdot 10^{-5}$ $p_{2-3} = 4 \cdot 10^{-5}$ $p_{3-4} = 4 \cdot 10^{-5}$
ЖЕЛ, %	88 ± 12	88 ± 9	96 ± 20	95 ± 9	–
СРБ, мг/дл	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,5	0,2 ± 0,3	0,3 ± 0,1	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,015$ $p_{2-4} = 0,004$
АПФ, ЕД	114 ± 17	125 ± 26	23 ± 13	36 ± 12	$p_{1-3} = 1 \cdot 10^{-7}$ $p_{1-4} = 1 \cdot 10^{-7}$ $p_{2-3} = 9 \cdot 10^{-7}$ $p_{2-4} = 3 \cdot 10^{-6}$

Примечание. * Здесь и далее для величин с указанным интерквартильным размахом приведены значения 1-го и 3-го квартилей, для остальных величин размах указан для доверительной вероятности 0,95 распределения Стьюдента. ИМТ – индекс массы тела; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; СРБ – С-реактивный белок; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

ствовали признаки тяжелой сердечно-сосудистой патологии, первичного поражения почек и других заболеваний органов дыхания.

Характеристика групп представлена в табл. 1.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением программы «Microsoft Excel 2016». Для всех непрерывных величин рассчитывали средние значения, доверительный интервал и квартили. Сравнение дискретных величин (наличие и степень артериальной гипертензии) проводили с помощью таблиц сопряженности. Если число элементов хотя бы в одной из сравниваемых групп было менее 5, проверяли гипотезу независимости данных при помощи точного теста Фишера. Если число элементов в группах было больше 5, применяли критерий согласия χ^2 . Критический уровень значимости (p) для всех статистических данных принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования были сопоставлены пациенты с ожирением (группы 1 и 3, $n=16$) и нормальной массой тела (группы 2 и 4, $n=30$) и продемонстрирован достоверно более низкий уровень СКФ вне зависимости от наличия активного воспалительного процесса: 75 ± 6 и 94 ± 9 мл/мин/1,73 м² соответственно (рис. 1).

При этом у пациентов с ожирением достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия (81 и 38%, $p=0,007$), а различия по уровням общего холестерина ($5,2 \pm 0,5$ и $5,3 \pm 0,5$ ммоль/л, $p=0,70$) и мочевой кислоте (374 ± 40 и 349 ± 44 мкмоль/л, $p=0,39$) были недостоверны.

На втором этапе проводили оценку величины СКФ в зависимости от активности саркоидоза. В результате установлено, что даже несмотря на отсутствие характерного поражения почек (в том числе МКБ, ТИН, ГН), пациенты с активным саркоидозом (группы 1 и 2, $n=25$) имели достоверно более низкий уровень клубочковой фильтрации – 78 ± 7 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами без признаков активности (группы 3 и 4, $n=21$) – 98 ± 11 мл/мин/1,73 м² (рис. 2).

Отличий по частоте встречаемости артериальной гипертензии (48 и 60%, $p=0,152$) и по уровню общего холестерина ($5,4 \pm 0,51$ и $5,2 \pm 0,49$ ммоль/л,

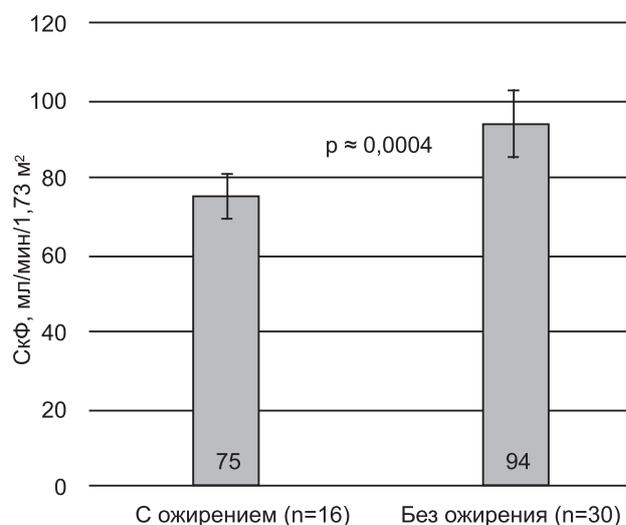


Рис. 1. Уровень СКФ у больных с саркоидозом с ожирением (группы 1 и 3) и нормальной массой тела (группы 2 и 4) (суммарно).

Таблица 2

Достоверность межгрупповых различий СКФ (p) по Стьюденту

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Группа 2	0,04465		
Группа 3	0,04126	0,96476	
Группа 4	0,00002	0,00072	0,00061

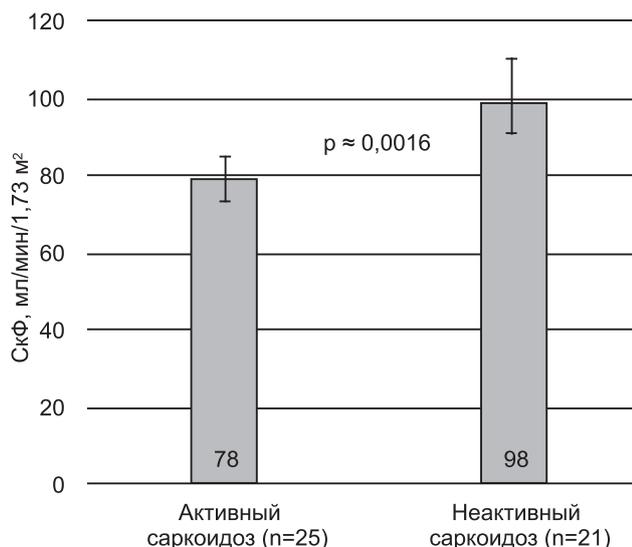


Рис. 2. Сравнение уровня СКФ у пациентов с активным (группы 1 и 2) и неактивным (группы 3 и 4) с саркоидозом (суммарно).

$p=0,60$) не было. Уровень мочевой кислоты был выше при активном саркоидозе (385 ± 51 и 328 ± 36 мкмоль/л соответственно, $p=0,05$).

При сравнении пациентов каждой из четырех групп (рис. 3, табл. 2) установлено, что наиболее значительного снижения СКФ достигала у пациентов с сочетанием ожирения и высокой активности саркоидоза (группа 1) – 71 ± 10 мл/мин/1,73 м², что значительно ниже, чем в группах больных с нормальной массой тела: с саркоидозом в стадии активности (группа 2) 83 ± 8 мл/мин/1,73 м² и стойкой ремиссией (группа 4) 110 ± 13 мл/мин/1,73 м², а также в группе с ожирением без признаков активности саркоидоза (группа 3) 82 ± 8 мл/мин/1,73 м².

Влияние ожирения на снижение СКФ подтверждается также при сравнении пациентов с ремиссией саркоидоза: достоверно более низкий

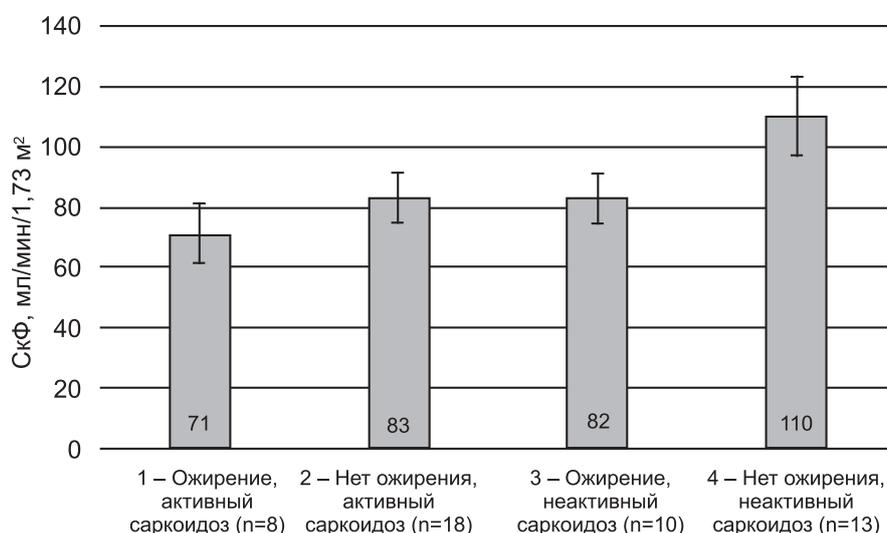


Рис. 3. Сравнение уровня СКФ во всех группах больных саркоидозом.

уровень СКФ (82 ± 8 мл/мин/1,73 м²) выявлен у пациентов с ожирением (группы 3) по сравнению с больными с нормальной массой тела – 110 ± 13 мл/мин/1,73 м² (группа 4).

Также отмечено достоверное снижение СКФ у больных с нормальной массой тела при активном саркоидозе (группа 2) по сравнению со стойкой ремиссией (группа 4) – 83 ± 8 и 110 ± 13 мл/мин/1,73 м² соответственно.

Артериальная гипертензия чаще встречалась в группах 3 (89%) и 1 (75%) и достоверно реже в группах 4 (42%) и 2 (35%), при этом преобладала II степень АГ. Уровень мочевой кислоты был максимальным в группе 2 (391 ± 67 мкмоль/л), незначительно ниже в группах 1 (372 ± 83 мкмоль/л, $p=0,67$) и 3 (359 ± 59 мкмоль/л, $p=0,41$) и достоверно различим с группой 4 (300 ± 39 мкмоль/л, $p=0,01$). Различий по уровню общего холестерина в группах обследованных пациентов не было получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение является значимым фактором риска поражения почек. В многочисленных популяционных исследованиях (PREVEND, HUNT-1, CARDIA и др.) была продемонстрирована взаимосвязь между показателями ожирения и развитием/ прогрессирующим ХБП. У лиц без предшествующей патологии почек более высокие значения ИМТ ассоциированы с появлением повышенной альбуминурии/протеинурии, а также с более низкими значениями расчетной СКФ, у лиц с уже имеющейся ХБП – с более быстрыми темпами падения СКФ. Ожирение оказывает неблагоприятное воздействие на почки, с одной стороны, опосредованно: увеличивая вероятность развития таких коморбидных состояний, как

сахарный диабет и АГ, являющихся основными популяционными факторы риска ХБП. С другой стороны – висцеральная жировая ткань оказывает непосредственное влияние на почки, связанное с неблагоприятными эффектами продуцируемых адипоцитами медиаторов – адипоцитокинов (лептина, резистина, адипонектина и др.), провоспалительных интерлейкинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6) и факторов гемостаза (ингибитора активатора плазминогена-1). Эти вещества способствуют гемодинамическим нарушениям в почке с развитием гиперfiltrации, поддержанию хронического воспаления [9, 10], ведущего к эндотелиальной дисфункции, ремоделированию сосудов и интерстициальной ткани почки с формированием фиброза, в том числе тубулоинтерстициального (ТИФ).

В наше исследование были отобраны пациенты с саркоидозом без поражения почек. Для оценки вклада ожирения и системного воспаления в формирование ХБП больные были разделены на группы в зависимости от наличия/отсутствия активности основного заболевания и выявления или отсутствия у них ожирения, которое мы оценивали по величине ИМТ. Мы подтвердили общепопуляционную связь ожирения и АГ. Так, у больных с ожирением как при активном, так и неактивном саркоидозе, при отсутствии значимых различий в уровне общего холестерина и мочевой кислоты достоверно чаще выявлялась АГ. Именно у этой категории больных мы отмечали более низкие показатели СКФ, что согласуется с общепризнанными представлениями об опосредованном влиянии ожирения на функцию почек через развитие АГ.

По нашим данным, значимый вклад в формирование дисфункции почек, даже в отсутствие признаков их специфического поражения, вносит активность саркоидоза. Это может быть также объяснено влиянием воспалительных цитокинов на сосудистую стенку с последующим усугублением эндотелиальной дисфункции и нарушением почечного кровотока [11, 12]. Кроме того, у пациентов с активным саркоидозом и ожирением нами выявлен достоверно более высокий уровень мочевой кислоты. Гиперурикемия, развитие которой у больных с активным саркоидозом было описано и ранее в литературе [13, 14], рассматривается в настоящее время как один из факторов риска развития ХБП, в том числе, за счет активации механизмов тубулоинтерстициального воспаления и фиброза. Но и само ожирение ассоциировано с рядом факторов риска, усиливающих неблагоприятное воздействие мочевой кислоты на почки. В

частности, у пациентов с ожирением чаще выявляется кислая реакция мочи, поддержанию которой способствует характерная для ожирения инсулинорезистентность, влияющая на механизмы аммиогенеза в проксимальных канальцах почек [15]. В этой связи пациентов с активным саркоидозом и ожирением, даже если уровень урикемии еще не достиг диагностически значимых величин, следует рассматривать как группу риска развития ХБП, что требует проведения целого комплекса мероприятий по коррекции образа жизни и питания, формированию приверженности к здоровому образу жизни как основе профилактики неблагоприятных последствий ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данной работы могут косвенно указывать на негативное влияние ожирения и активного течения саркоидоза на снижение скорости клубочковой фильтрации. При этом ожирение и высокая активность заболевания вносят сопоставимый вклад в развитие дисфункции почек, что определяет необходимость своевременного проведения патогенетической терапии, коррекции массы тела и других факторов риска, раннего начала нефропротекции с целью предотвращения развития ХБП.

Источник финансирования: Госзадание МГУ им. М.В. Ломоносова (номер госрегистрации 115070610072).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Stevens GA, Singh GM, Lu Y et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr* 2012;10(1):22. doi:10.1186/1478-7954-10-22
2. Ostchega Y, Hughes JP, Terry A et al. Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010. *Am J Hypertens* 2012;25(12):1271-1278. doi:10.1038/ajh.2012.120
3. Kopple JD. Obesity and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2010;20(5 Suppl):29-30. doi:10.1053/j.jrn.2010.05.008
4. Mathieu C, Teta D, Vogt B et al. Obesity: what impact on renal function? *Rev Med Suisse* 2006;2(55):576-578, 580-571
5. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev* 2014;13(9):981-1000. doi:10.1016/j.autrev.2014.07.001
6. Harpoe MC, Basit S, Andersson M et al. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *Int J Epidemiol* 2014;43(3):843-855. doi:10.1093/ije/dyu045
7. Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39(2):277-297. doi:10.1016/j.rdc.2013.02.007
8. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2006;48(5):856-870. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.022
9. Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A et al. Obese hypertensive men have plasma concentrations of C-reactive protein similar to that of obese normotensive men. *Am J Hypertens* 2014;27(10):1301-1307

10. Asferg CL, Andersen UB, Linneberg A et al. Obese hypertensive men have plasma concentrations of C-reactive protein similar to that of obese normotensive men. *Am J Hypertens* 2014;27(10):1301-1307. doi:10.1093/ajh/hpu029

11. Siasos G, Tousoulis D, Gialafos E et al. Association of sarcoidosis with endothelial function, arterial wall properties, and biomarkers of inflammation. *Am J Hypertens* 2011;24(6):647-653 doi:10.1038/ajh.2011.30

12. Галлямов МГ, Сагинова ЕА, Северова ММ и др. Значение факторов гипоксии и дисфункции эндотелия в поражении почек при ожирении. *Тер арх* 2013;85(6):31-37. [Galliamov MG, Saginova EA, Severova MM i dr. Znachenie faktorov gipoksii i disfunktsii ehndoteliya v porazhenii pochk pri ozhireнии. *Ter arkh* 2013; 6:31-37]

13. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015;7(5):196-205. doi:10.1177/1759720X15591310

14. Moe OW. Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist? *J Am Soc Nephrol* 2010;21(3):395-397. doi:10.1681/ASN.2008101115

15. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW et al. Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):883-888. doi:10.2215/CJN.00670207

Сведения об авторах:

Шоломова Виктория Игоревна

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии; Университетская клиническая больница №3, отделение пульмонологии и профпатологии. Тел.: 8-499-248-57-55, e-mail: vsholomova@mail.ru

Sholomova Victoria Igorevna

119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Chair of Internal, Occupational diseases and pulmonology; 3rd University Clinic, Department of pulmonology and occupational diseases. Tel. 8-499-248-57-55, e-mail: vsholomova@mail.ru

Сагинова Евгения Андреевна, канд. мед. наук.

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней. Saginova Evgeniya Andreevna

119435, Moscow, Rossolimo str, 11/5. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine, Ph.D.

Балацкий Александр Владимирович, канд. мед. наук.

119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр.

Balatskij Aleksandr Vladimirovich

119192, Moscow, Lomonosovskij prospect, 27/10. Lomonosov Moscow State University, Research and Educational Center, Ph.D.

Самоходская Лариса Михайловна, канд. мед. наук.

119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, факультет фундаментальной медицины, кафедра биохимии и молеку-

лярной медицины, научно-исследовательская лаборатория генных и клеточных технологий.

Samokhodskaya Larisa Mikhajlovna

119192, Moscow, Lomonosovskij prospect, 27/10. Lomonosov Moscow State University, Research and Educational Center; Faculty of Base Medicine; Department of Chemistry and Molecular Medicine, Research laboratory of Genetical and Cellular technologies, Ph.D.

Бровко Михаил Юрьевич, канд. мед. наук.

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Университетская клиническая больница №3, отделение пульмонологии и профпатологии.

Brovko Mikhail YUr'evich

119435, Moscow, Rossolimo str, 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 3rd University Clinic, Department of pulmonology and occupational diseases, Ph.D.

Французевич Лайне

119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней.

Frantsuzevich Lajne

119192, Moscow, Lomonosovskij prospect, 27/10. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine

Краснова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук.

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии.

Krasnova Tat'yana Nikolaevna

119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Chair of Internal, Occupational diseases and pulmonology, Ph.D.

Лебедева Марина Валерьевна, канд. мед. наук.

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии.

Lebedeva Marina Valer'evna

119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Chair of Internal, Occupational diseases and pulmonology, Ph.D.

Краева Валентина Владимировна, канд. мед. наук.

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии.

Kraeva Valentina Vladimirovna

119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Chair of Internal, Occupational diseases and pulmonology, Ph.D.

Академик Российской академии наук Мухин Николай Алексеевич, доктор мед. наук

119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр.5. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней; Первый Московский государственный медицинский универ-

ситет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии.

Mukhin Nikolaj Alekseevich

119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Chair of Internal, Occupational diseases and pulmonology, M.D., Academician of the Russian Academy of Sciences.

Поступила в редакцию: 10.09.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.

© Э.К.Петросян, Е.А.Костерева, С.Ю.Новиков, И.Г.Морено, П.В.Шумилов, 2017
УДК [616 – 056.257 : 616.61] – 053.6

*Э.К. Петросян, Е.А. Костерева, С.Ю. Новиков, И.Г. Морено,
П.В. Шумилов*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ПОДРОСТКОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина, Российский Национальный исследовательский медицинский университет, Москва

E.K. Petrosyan, E.A. Kostereva, S.Y. Novikov, I.G. Moreno, P.V. Shumilov

RENAL FUNCTION IN ADOLESCENTS WITH OBESITY

VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics Russian National Research Medical University, Moscow

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. определение влияния ожирения на функциональное состояние почек у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании включены 35 подростков (30 мальчиков, 5 девочек, средний возраст $14,6 \pm 2,2$ года) с избыточной массой тела и разной степени ожирением. Наряду с общеклиническим обследованием, определяли наличие и выраженность факторов риска развития нефропатии при ожирении, в частности инсулинорезистентности, нарушение липидного обмена с определением индекса атерогенности (ИА). Для оценки функции почек определяли микроальбуминурию (МАУ) и уровень скорости клубочковой фильтрации. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Функциональное состояние почек у подростков с ожирением, проявляющееся в виде повышенной экскреции альбумина и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), обусловлено нарушением липидного обмена: повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), отражающиеся на показателях индекса атерогенности. Показана достоверная корреляция между уровнем МАУ и СКФ и показателями индекса атерогенности ($r = 0,42; p < 0,05$; $r = -0,37; p < 0,05$). Нами не выявлена взаимосвязь между артериальным давлением и МАУ, а также между степенью ИР и нарушением функции почек у подростков с ожирением. Более того, степень выраженности ИР зависела от уровня ЛПВП ($r = -0,52; p < 0,05$). Нарушение биоритма АД в виде недостаточного диастолического ночного снижения достоверно влияло на функциональное состояние почек в виде МАУ ($r = -0,37; p < 0,05$). Выявлено, что степень избыточной массы тела не находится в прямой корреляции со степенью нарушения липидного обмена ($r = 0,2; p > 0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У подростков с избыточной массой тела и ожирением функциональное состояние почек находится в обратно пропорциональной корреляции со степенью нарушения липидного обмена, выраженность которого не зависит от степени избыточной массы тела.

Ключевые слова: ожирение, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, дислипидемия, инсулинрезистентность, индекс атерогенности, артериальная гипертония.

ABSTRACT

THE AIM. Determining the effect of obesity on renal function in children. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 35 adolescents (30 boys and 5 girls, mean age 14.6 ± 2.2 years) with overweight and differing degrees of obesity. In addition to clinical examination determined the presence and severity of risk factors for kidney disease in obesity, especially insulin resistance, lipid metabolism with the definition of atherogenic index (AI). To assess kidney function determined microalbuminuria (MAU) and glomerular filtration rate. **RESULTS.** Renal function in adolescents with obesity which manifests with increasing the excretion of albumin and decreasing the glomerular filtration rate (GFR) caused by lipid metabolism disorders: increase of low-density lipoprotein (LDL) level and decrease of high-density lipoprotein (HDL) level, which reflected on the atherogenic atherogenic index. The correlation between the level of MAU and GFR and atherogenic index ($r = 0,42; p < 0,05$; $r = -0,37; p < 0,05$) was shown, whereas between blood pressure and MAU, as well as between the degree of IR and impaired renal function in adolescents with obesity was absent. We have not found a relationship between blood pressure and MAU, as well as between the degree of IR and renal disorder in adolescents with obesity. Severity of IR depends on the level of HDL ($r = -0,52; p < 0,05$). Disorder of BP biorhythm as insufficient diastolic night fall significantly affected on the renal function in the form of MAU ($r = -0,37; p < 0,05$). It was found that the degree of overweight is not in direct correlation with the degree of lipid metabolism disorder ($r = 0,2; p > 0,05$). **CONCLUSION.** In adolescents with overweight and obesity renal function is inversely proportional correlated with severity of lipid metabolism disorder, intensity of which is not dependent on the degree of overweight.

Key words: obesity, microalbuminuria, glomerular filtration rate, dyslipidemia, insulin resistance, atherogenic index, arterial hypertension.

Петросян Э.К. 119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117,
корп. 5. Российский Национальный исследовательский медицинский
университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина.
Тел.: (903) 227-05-84, E-mail: Ed3565@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире на протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост темпов детского ожирения. Так, при оценке антропометрических данных детей в развитых странах обнаружено, что избыточная масса тела или ожирение в развитых странах отмечаются у 28% школьников и 12% детей дошкольного возраста [1]. В последнее время все больше доказательств того, что ожирение является независимым фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП). Базовый индекс массы тела (ИМТ) был предложен в качестве независимого предиктора прогрессирования ХБП [2]. Ожирение тесно связано с двумя наиболее распространенными причинами терминальной стадии почечной недостаточности (тПН), а именно, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Кроме того, метаболический синдром (МС), как главное последствие ожирения, также является независимым фактором риска для тПН [3]. Последние данные также подтверждают гипотезу о том, что снижение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемия являются одними из наиболее важных факторов, приводящих к повреждению почек [4].

Целью нашего исследования являлось определение влияния ожирения на функциональное состояние почек у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 35 детей (30 мальчиков и 5 девочек) в возрасте 10–17 лет (средний возраст $14,6 \pm 2,2$ года) с разной степенью избыточной массы тела, находящихся на обследовании и лечении в кардиологическом отделении Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского в связи эпизодами повышения артериального давления.

Всем пациентам проведен анализ данных клинического обследования – антропометрии (масса, рост, окружность талии) с определением индекса массы тела ($ИМТ = M/P^2$, где M – масса тела в кг, P – рост пациента в см) с определением Z -score и SD . Окружность талии (ОТ) измеряли в средней точке между гребнем подвздошной кости и реберной дуги в средней подмышечной линии в положении стоя в конце полного выдоха.

В комплекс оценки параклинического обследования входили: сывороточный уровень глюкозы и инсулина, креатинина, мочевой кислоты, показатели липидного спектра, микроальбуминурия.

В зависимости от индекса массы тела дети были разделены на 3 группы: в 1-ю группу (из-

быточная масса тела) вошли 8 пациентов с ИМТ 25–30 кг/м² (1SD) (7/1 мальчики/девочки); во 2-ю группу (ожирение I ст.) – 18 мальчиков и 2 девочки с ИМТ 30–35 кг/м² (2SD); в 3-ю группу (ожирение II и III ст. (3SD)) – с ИМТ 35–40 кг/м² – 3 мальчика и 2 девочки, 2 мальчика имели индекс массы тела выше 40 кг/м² пациента, которых для статической обработки мы включили в 3-ю группу.

Всем детям проводили суточное мониторирование артериального давления используя осциллометрический метод измерения АД, основанный на аускультативном методе измерения АД. В зависимости от формы АГ пациенты были разделены на 4 группы: 1-ю группу составили дети, у которых по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) наличие артериальной гипертензии не подтвердилось – 9 человек; у 8 пациентов отмечалась нормальное повышенное давление (2-я группа); с АГ I степени – 15 человек (3-я группа); с АГ II степени – 3 человека (4-я группа). Критерием отбора детей в группу с нормальным повышенным давлением был гипертонический индекс нагрузки временем в диапазоне 30–50% при уровне среднесуточного систолического артериального давления и среднесуточного диастолического артериального давления между 90-м и 95-м перцентилями и нестойком повышении САД, особенно в дневное время, для данного роста и возраста по результатам СМАД. Критерием отбора детей в группу с АГ был гипертонический индекс нагрузки временем более 50%, а также уровень среднесуточного и среднедневного систолического артериального давления выше 95-го перцентиля для данного роста и возраста по данным СМАД. При этом для АГ I степени колебания САД и ДАД составляли между 95-м и 99-м перцентилями, а для АГ II степени САД и ДАД были на 5 мм рт. ст. выше 99 перцентиля

Тест на микроальбуминурию в утренней моче с помощью тест-полосок Micral-test (Roche Diagnostics) (с пределом чувствительности от 0 до 100 мг/л) был проведен всем пациентам. Диагностическим положительным уровнем экскреции альбумина считался 50 мг/л в утренней моче. Данное исследование нами проводилось дважды с перерывом 7 дней. Положительным он считался при двукратном наличии микроальбуминурии в утренней моче. В дальнейшем проводили определение альбумина иммунотурбодиметрическим методом на аппарате «Integra Analyzer» («Roche, Basel, CH») в утренней моче. На основании полученных данных (концентрация альбумина в 1 мл мочи) рассчитывали экскрецию альбумина (мг/л). Положитель-

ным тест считали при наличии альбумина выше 30 мг/л в разовой порции утренней мочи.

Всем детям проводили пробу с глюкозотолерантным тестом (ГТТ) по стандартной методике с определением постпрандиального уровня глюкозы и инсулина [5].

Уровни инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментными методами. Показатели инсулина оценивались в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации, согласно которым нормальным считается уровень инсулина менее 15 мкМЕД/мл, пограничным – 15–20 мкМЕД/мл, высоким – более 20 мкМЕД/мл [6].

Для определения инсулиносекреции клетками (В%) поджелудочной железы, инсулиночувствительности (S%) и ИР мы использовали обновленную малую компьютерную модель гомеостаза НОМА 2. Этот метод на сегодняшний день считается самым информативным в мире, так как в отличие от более ранних методик позволяет выявить скрытую ИР по уровням глюкозы и инсулина натощак [7, 8]. Также о наличии ИР судили по индексам НОМА_R:

$$\text{Индекс ИР (ИИР) НОМА}_R = G_0 \times \text{INS}_0 / 22,5,$$

где G_0 – концентрация глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л;

INS_0 – концентрация инсулина в сыворотке натощак, мкМЕД/мл.

Липидный спектр включал в себя определение общего холестерина (ОБХ), липидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ). На основании полученных данных рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по формуле:

$$\text{ИА} = \text{ОБХ} - \text{ЛПВП} / \text{ЛПВП}.$$

Патологическим считали ИА выше 3.

Использовали критерии МС, предложенные IDF 2007 г. (International Diabetes Federation; Международная Федерация Диабета) [9]. В соответствии с ними, о наличии МС у подростков 10–16 лет может свидетельствовать наличие абдоминального ожирения (ОТ более 90-го перцентиля) в сочетании с двумя и более из следующих признаков: уровень ТГ > 1,7 ммоль/л; уровень ЛПВП < 1,03 ммоль/л; повышение артериального давления выше 95-го перцентиля; гипергликемия > 6,1 ммоль/л или постпрандиальный уровень выше 7,8 ммоль/л, или другие нарушения углеводного обмена, ИМТ > 85-го перцентиля. В нашем исследовании мы опирались, прежде всего, на сочетание абдоминального ожирения с гипертриглице-

ридемиией и нарушением углеводного обмена в виде инсулинорезистентности.

Скорость клубочковой фильтрации мы определяли по формуле Шварца:

$$\text{СКФ} = \text{рост} \times K \times 88,4 / \text{Cr}_{\text{сыв}} \text{ (мкмоль/л)},$$

где $K = 0,55$ у девочек и мальчиков до 14 лет и $0,7$ у мальчиков старше 14 лет.

Для оценки результатов исследований использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении полного клинико-лабораторного и инструментального обследования подростков с разной степенью ожирения было выявлено, что частота наличия повышенного артериального давления в целом не зависела от ИМТ. Проведенный корреляционный анализ между ИМТ и степенью АГ не выявил достоверной корреляции ($r=0,06$; $p>0,05$). Более того, было выявлено, что у детей с ожирением I степени наблюдалась АГ II степени, в то время как у детей со II и III степенями ожирения только у 2 отмечалась АГ I степени (см. табл. 1). У 22 (62,9%) пациентов отмечалась инсулинорезистентность, выраженность которой коррелировала со степенью ожирения и уровнем ЛПВП (таблица; рис. 1, 2).

Однако нарушение липидного обмена мало зависело от степени ожирения ($r=0,2$; $p>0,05$). И как видно из таблицы, наиболее выраженные изменения в виде увеличения индекса атерогенности наблюдалось у детей с ожирением I степени. Для оценки функционального состояния почек мы определяли скорость клубочковой фильтрации и степень микроальбуминурии в разовой порции мочи. При вычислении СКФ было выявлено, что у 10 (28,6%) пациентов ее величина была несколько ниже нормы и колебалась от 80 до 87 мл/мин/1,73 м², что соответствует понятию «начальное снижение СКФ». Причем данные изменения почти в равной степени встречались в трех группах: у 3 (37,3%) подростков с избыточной массой тела; у 5 (25%) с ожирением I степени и у 2 (25%) с

Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов с различной степенью индекса массы тела

ИМТ	Показатели	25–30 кг/м ² n=8	30–35 кг/м ² n = 20	>35 кг/м ² n = 7
Возраст(лет)		15±2,1	14,8±2,37	14,6±1,7
Пол, м/д		6/1	18/2	5/2
Окружность талии (см)		92,14±6,63	101,35±6,93	114,28±8,6**
Глюкоза (натощак ммоль/л)		4,25±0,37	4,47±0,48	5,05±0,4
Глюкоза (через 2 ч, ммоль/л)		4,55±1,21	6,07±1,42	6,1±1,5
Инсулин (натощак мкМЕД/мл)		10,99±4,02	22,1± 13,8*	26,93±14,5**
Инсулин (через 2 ч мкМЕД/мл)		29,45±14,3	106,1± 95,17*	73,2± 70,56**
НОМА _r		2,06±0,78	4,35± 2,69*	6,2±3,6**
Общий холестерин (ммоль/л)		4,79± 1,39	4,74± 0,78	4,03±0,89
ЛПВП (ммоль/л)		1,25±0,31	0,95± 0,24	1,04±0,22
ЛПНП (ммоль/л)		3,1± 1,14	3,02± 0,73	2,2±0,83
Триглицериды (ммоль/л)		1,16±0,56	1,69± 0,99	1,85±1,23
Индекс атерогенности		2,92±1,1	4,16± 1,86*	3,04±1,18
Креатинин (мкмоль/л)		66,18± 10,11	65,8± 10,2	66,12 ±8,52
Мочевая кислота (ммоль/л)		438,59± 52,9	455,75± 109,16	505,67 ± 65,34
Альбуминурия (мг/л)		27,14±22,8	51,3 ± 41,75	45,71 ±11,34
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)		97,43± 14,29	96,6± 10,27	95,0±10,4
Отсутствие АГ(п,%)		4(50)	3(15)	0
Нормальное повышенное АД (п, %)		1(12,5)	11(55)*	5(71,5)
АГ I степени (п, %)		3(37,5)	3(15)	2(28,6)
АГ II степени (п, %)		0	3(15)**	0

* p < 0,05 по сравнению с пациентами с ИМТ 25–30 кг/м²; ** p < 0,05 по сравнению с пациентами с ИМТ >35 кг/м².

ожирением II и III степени. Уровень СКФ негативно коррелировал с индексом атерогенности, т.е. более низкие показатели СКФ наблюдались у подростков с более выраженными нарушениями липидного обмена с преобладанием ЛПНП ($r = -0,37$; $p < 0,05$) (рис. 3).

Следует отметить, что уровень микроальбуминурии во всей группе в целом был невысоким. Максимальное значение МАУ, полученное нами, было 187 мг/л. Причем повышенные значения отмечались во всех трех группах, но наиболее часто во 2-й группе – с ожирением I степени. Данная тенденция не носила достоверный характер. Но нами выявлена прямая корреляционная связь между уровнем МАУ и показателем индекса атерогенности, т.е. у подростков с более выраженным нарушением липидного обмена имели более высокий уровень МАУ ($r = 0,42$; $p < 0,05$) (рис. 4).

У части пациентов при детальном анализе СМАД выявлено недостаточное снижение артериального давления в ночное время, т.е. наличия non-dipper варианта. Он часто наблюдается при нефрогенной артериальной гипертензии. Мы проанализировали взаимосвязь данного показателя с

$r = 0,44$; $p < 0,05$

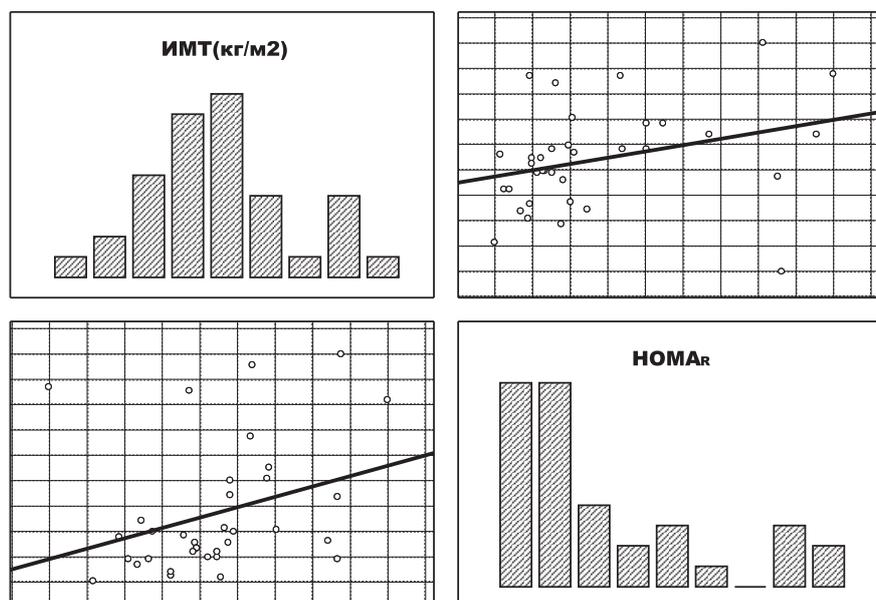


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь между ИМТ и степенью инсулинорезистентности.

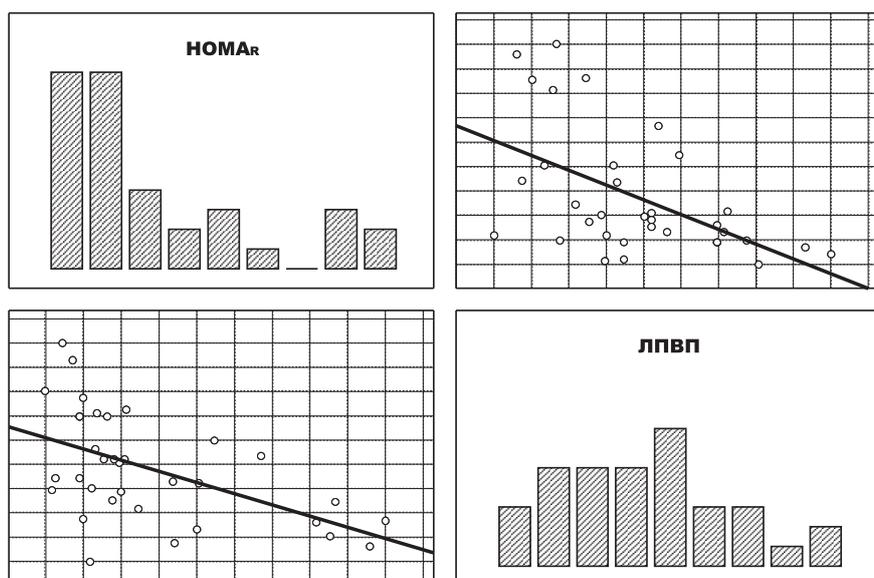
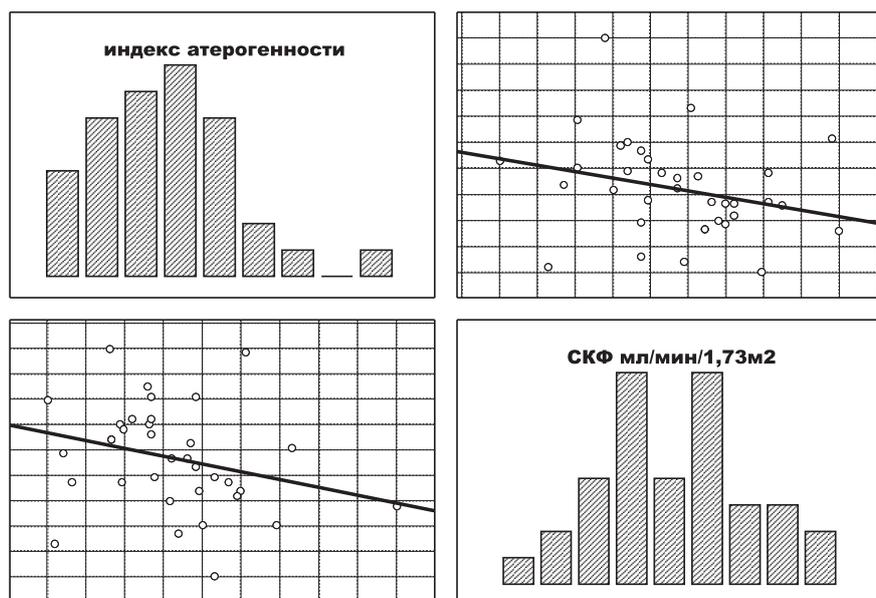
$r = -0,52; p < 0,05$ Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между индексом $HOMA_R$ и уровнем ЛПВП. $r = -0,37; p < 0,05$ 

Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь между индексом атерогенности и скоростью клубочковой фильтрации.

уровнями СКФ и МАУ и выявили, что пациенты, имеющие степень ночного снижения диастолического артериального давления менее 10%, имели более высокий уровень МАУ ($r = -0,37; p < 0,05$, рис. 5).

Как известно, люди с избыточной массой тела находятся в группе риска по формированию МС. В нашем исследовании большая часть пациентов имели нарушения или углеводного, или липидного обмена. Согласно критериям IDF, у 10 (28,6%) подростков наблюдался МС. Взаимосвязь МАУ и МС представлена на рис. 6 ($r = 0,44; p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Детское ожирение становится всемирной эпидемией. Уже доказана роль ожирения и сопряженная с ним инсулинорезистентность как факторы риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В нашем исследовании у 62,9% пациентов отмечалось нарушение углеводного обмена в виде развития инсулинорезистентности. Столь высокий процент нарушения углеводного обмена можно объяснить пубертатным возрастом исследуемых, для которых характерна физиологическая инсулинорезистентность [5]. Вследствие чего нами не выявлена корреляционная взаимосвязь между степенью инсулинорезистентности и уровнем микроальбуминурии и показателями СКФ. Формирование и прогрессирование ассоциированной с ожирением нефропатии определяется в первую очередь повреждающим действием на структуры почечной ткани адипокинов – медиаторов, активно продуцируемых и секретируемых адипоцитами, преимущественно белыми, пул которых преобладает при абдоминальном ожирении. Особое значение в поражении органов-мишеней при ожирении придают лептину. Лептин – это гормон пептидной при-

роды, который играет ключевую роль в гомеостазе энергии, сигнализируя головному мозгу о запасах жировой ткани. Лептин является гормоном насыщения. Он стимулирует синтез нескольких факторов, подавляющих аппетит [11]. У больных с ожирением развивается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией. Избыток лептина, в свою очередь, начинает оказывать повреждающее действие на миокард, сосудистую стенку, а также почечную ткань. Лептин индуцирует почечный фиброгенез прежде всего путем активации экспрессии трансформирующе-

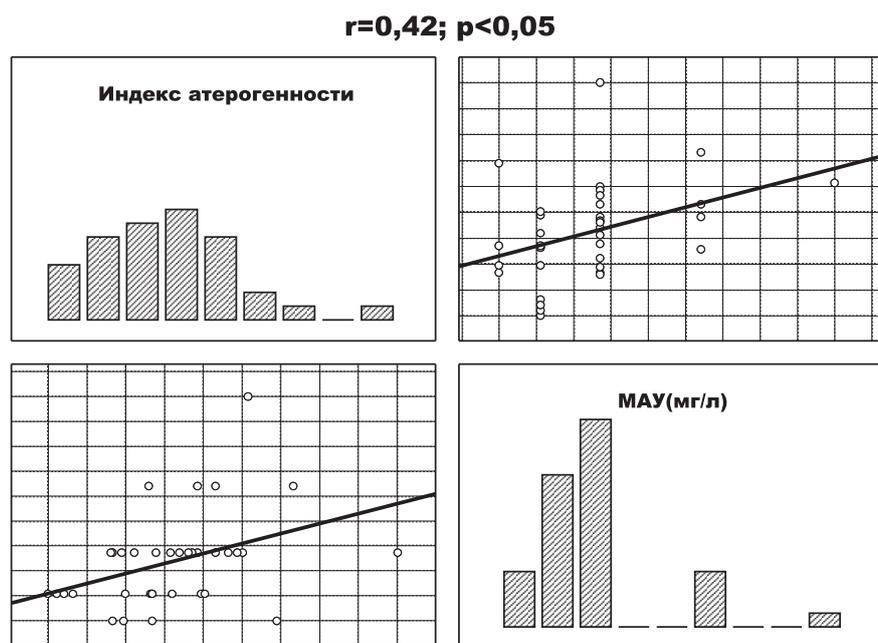


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь между индексом атерогенности и уровнем микроальбуминурии.

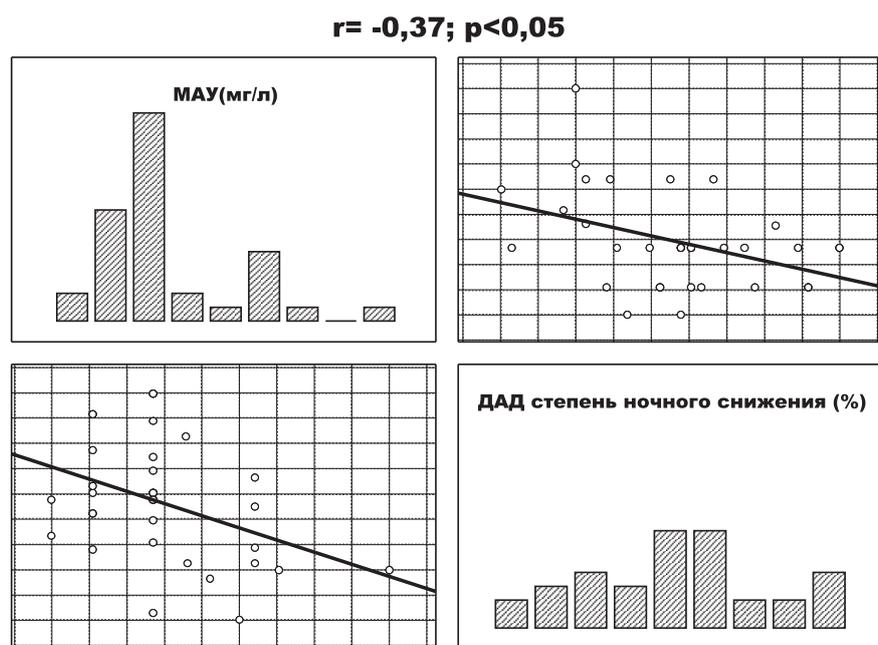


Рис. 5. Корреляционная взаимосвязь между индексом степени снижения ночного диастолического давления и уровнем микроальбуминурии.

го фактора роста- β (ТФР- β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитах. Приобретение последними способности экспрессировать ТФР- β является одной из составляющих индуцируемой лептином эндотелиальной дисфункции, носящей у больных с ожирением генерализованный характер и имеющей существенное значение в патогенезе почечного поражения [12]. Важным компонентом развивающейся при гиперлептинемии дисфункции эндотелиоцитов считают также нарастание продукции этими клетками

эндотелина-1, ангиотензина-II, сочетающееся с депрессией эндотелийзависимых каскадов вазодилатации. В качестве маркера нарушений эндотелиальной функции рассматривают микроальбуминурию, которая является ранним признаком потенциально обратимой стадии нефропатии, ассоциированной с ожирением. Следствием дисфункции эндотелиоцитов почечного клубочка являются также нарушения внутривисочечной гемодинамики, проявляющиеся истощением почечного функционального резерва [12, 13]. Наше исследование продемонстрировало данный патологический процесс, формирующийся у пациентов с ожирением. Корреляционные взаимосвязи индекса атерогенности с микроальбуминурией и скоростью клубочковой фильтрации подтверждают взаимосвязь нарушений липидного обмена и дисфункции почек. Истощение функционального резерва почки может проявляться нарушением суточного ритма артериального давления у человека в виде уменьшения степени ночного снижения артериального давления. Выраженность микроальбуминурии с низкой степенью снижения диастолического ночного артериального давления у наших пациентов косвенно демонстрирует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ночное время. Следует отметить, что нарушение липидного обмена не коррелировало со степенью ожирения, что обязательно должно учитываться в практическом здравоохранении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у подростков с избыточной массой тела или ожирением функциональное состояние почек взаимосвязано с выраженностью нарушения липидного обмена с преобладанием

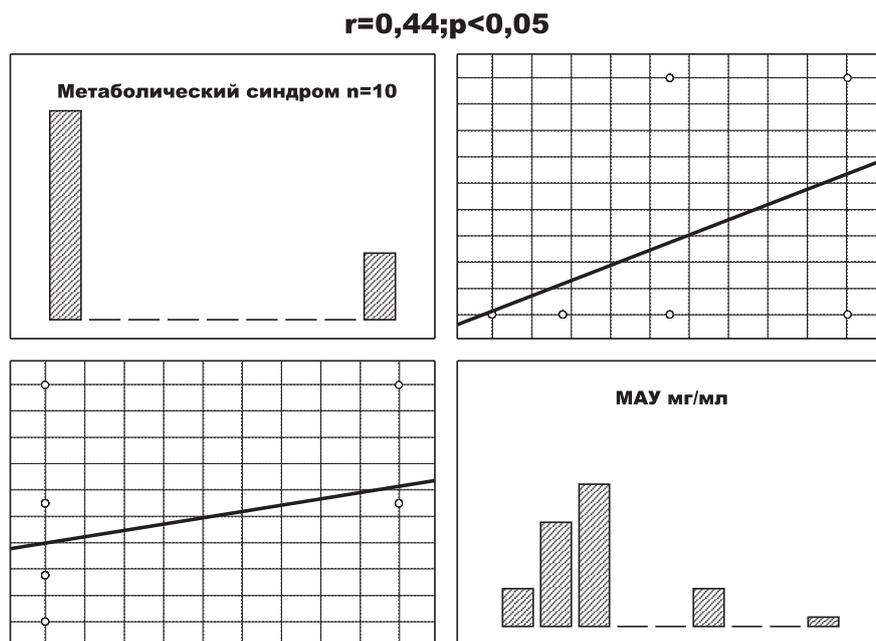


Рис. 6. Корреляционная взаимосвязь между наличием или отсутствием метаболического синдрома у подростков и уровнем микроальбуминурии.

липопротеидов низкой плотности. Дислипидемия не ассоциирована со степенью ожирения и может быть независимым предиктором формирования нефропатии у подростков с избыточной массой тела.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R. IASO International Obesity TaskForce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5 Suppl 1: 4-104
2. Wang Y, Chen X, Song Y et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *Kidney Int* 2008; 73: 19-33
3. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550-562
4. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006; 26: 232-244
5. Майров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР. Современные представления о методах оценки инсулинрезистентности. *Вестн репродуктивного здоровья* 2008; (3-4): 8-12. [Majorova AU, Ubanovich KA, Galstyan GR. Sovremennye predstavlenija o metodah ocenki insulinrezistentnosti. *Vestnik reproduktivnogo zdorovja* 2008; (3-4): 8-12.]
6. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA et al. Drug therapy of high risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115: 1948-1967
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
8. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care* 2004; 27: 6: 1487-1495
9. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059-2061
10. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Романцова ТИ. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм* 2004; (1): 3-9 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romancova TI. Patogenet-

icheskie aspekty ozhireniya. *Ozhirenie i metabolizm* 2004; (1): 3-9]

11. Кучер АГ, Смирнов АВ, Каюков ИГ и др. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек. *Нефрология* 2005; 9(1): 9-19 [Kucher AG, Smirnov AV, Kaiukov IG i dr. Leptin – novy'i gormon zhirovoi tkani: znachenie v razvitii ozhireniia, patologii serdechno-sosudistoi sistemy i pochek. *Nefrologiia* 2005; 9(1): 9-19]

12. Кутырина И, Краснова Е, Федорова Е, Фомин В. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Врач* 2005; (6): 6-9 [Kutyrina I, Krasnova E, Fedorova E, Fomin V. Porazhenie pochek pri ozhireнии: klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. *Vrach* 2005; (6): 6-9]

13. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Красиков СИ и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология* 2014; (3): 24-33 [Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI i dr. Kliniko-patogeneticheskie

aspekty povrezdeniya pochek pri ogireнии. *Nephrologia* 2014; (3): 24-33]

Сведения об авторах:

Проф. Петросян Эдита Константиновна, д.м.н. 119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп 5. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 227-05-84, E-mail: Ed3565@yandex.ru
Prof. Edita K. Petrosyan, PhD, DMed Sci
Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect 117/5 bilding. The Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Phone: (903) 2270584, E-mail: Ed3565@yandex.ru

Костерева Екатерина Александровна, 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Врач-ординатор. Тел.: (925)043-45-93, E-mail: ek.kostereva@mail.ru
Ekaterina A. Kostereva, MD
Affiliations: 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya str, 2. Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Phone: (925)043-45-93, E-mail: ek.kostereva@mail.ru

Новиков Сергей Юрьевич, 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Аспирант кафедры. Тел.: (909) 682-46-15, E-mail: sergo12007@rambler.ru
Novikov Sergey Y., MD
Affiliations: 123317, Russia, Moscow, Shmitovsky passage, 29, Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Phone: (909) 682-46-15, E-mail: sergo12007@rambler.ru

Доцент Морено Илья Геннадьевич, к.м.н. 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29. Россий-

ский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (916) 500-93-50, E-mail: moreno_ilya@mail.ru
Moreno Ilya G.
Affiliations: 123317, Russia Moscow, Shmitovsky, 29, Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Phone: (916) 500-93-50, E-mail: moreno_ilya@mail.ru

Проф. Шумилов Петр Валентинович
119571, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 117, корп. 5. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Та-

болина, заведующий кафедрой. Тел.: (903) 170-90-93, E-mail: peter_shumilov@mail.ru
Prof., Peter V. Shumilov, PhD, DMed Sci
Affiliations: 119571, Russia, Moscow, Leninsky Prospect d.117 bilding 5. Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics Head of Department, Phone: (903) 170-90-93, E-mail: peter_shumilov@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 30.06.2016 г.
Принята в печать: 01.02.2017 г.

© Л.С.Приходина, С.В.Папизж, М.В.Лебеденкова, Е.С.Столяревич, 2017
УДК [616 – 056.257 – 06 : 616.61 – 008.6] – 053.32

Л.С. Приходина^{1,2}, С.В. Папизж¹, М.В. Лебеденкова¹, Е.С. Столяревич^{3,4}

ИМЕЮТСЯ ЛИ АССОЦИАЦИИ ОЖИРЕНИЯ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ СТЕРОИД-РЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ?

¹Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского Национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, ²кафедра педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, ³отделение нефрологических проблем трансплантации почки Федерального Научного центра трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, Москва, ⁴кафедра нефрологии факультета постдипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета, ГКБ № 52, Москва, Россия

L.S. Prikhodina^{1,2}, S.V. Papizh¹, M.V. Lebedenkova¹, E.S. Stolyarevich^{3,4}

IS OBESITY ASSOCIATED WITH PROGRESSION OF STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN?

¹Division of Inherited and Acquired Kidney Diseases, Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, ² Department of Pediatrics, Russian Academy of Medical Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia, ³ Department of Nephrology Problems Kidney Transplantation, Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs n.a. acad. V.I. Shumakov, Moscow, Russia, ⁴Department of Nephrology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical and Dental University, City Clinical Hospital №52, Moscow Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: исследование потенциальных ассоциаций ожирения с прогрессирующим течением идиопатического стероид-резистентного нефротического синдрома (СРНС) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено 15-летнее одноцентровое ретроспективное исследование течения СРНС у 65 детей, разделенных на 2 группы: 1) с ожирением (n=48); 2) с нормальной и избыточной массой тела (n=17). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов со СРНС и ожирением не установлено взаимосвязей с клиническими предикторами неблагоприятного почечного исхода – артериальной гипертензией и протеинурией, а также со скоростью клубочковой фильтрации при последней госпитализации. Почечная выживаемость у детей со СРНС и ожирением была сопоставима с группой пациентов с нормальной и избыточной массой тела. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ожирение не влияет на течение и прогноз СРНС у детей и не может рассматриваться в качестве фактора риска прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: ожирение, стероид-резистентный нефротический синдром, прогрессирование, дети.

ABSTRACT

THE AIM: to study potential associations of obesity with progression of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) in children. **PATIENTS AND METHODS.** We performed a retrospective one-center 15-years follow up study of SRNS course in 65 children divided into 2 groups: 1) with obesity (n=48); 2) with normal weight or overweight (n=17). **RESULTS.** In patients with SRNS and obesity we found no associations with clinical predictors of unfavorable outcome – arterial hypertension and proteinuria and also with glomerular filtration rate at recent hospitalization. Renal survival was comparable between SRNS patients with obesity and normal weight or overweight. **CONCLUSION.** Obesity does not have any impact on course and prognosis of SRNS in children and can not be considered as risk factor for the disease progression.

Key words: obesity, steroid-resistant nephrotic syndrome, progression, children.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является чрезвычайно важной проблемой здравоохранения, ассоциированной с мультиорганным вовлечением и повышенным риском серьезных неблагоприятных исходов как в детском возрасте, так и у взрослых.

Распространенность ожирения среди детей неуклонно растет на протяжении последних десятилетий во всем мире [1]. В первой декаде этого века в развитых странах до 12% детей дошкольного и 28% детей школьного возраста имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [1, 2]. С учетом полученных данных Всемирная организация здравоохранения рассматривает избыточную массу тела и ожирение как «глобальную эпидемию» у детей и взрослых [3], а Международная целевая группа по ожирению определяет

Приходина Л.С. 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: 8(495)483-3653, Email: prikhodina@rambler.ru

ожирение в детском возрасте как «кризис в области общественного здравоохранения» [4].

Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, ожирение повышает риск развития ряда заболеваний почек уже в детском возрасте и ассоциируется с высокой вероятностью прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [5–7].

Впервые взаимосвязь между ожирением и протеинурией нефротического уровня была установлена J.R. Weisinger и соавт. в 1974 году [8]. В 1975 г. А.Н. Cohen и соавт. описали патоморфологические изменения в почечной ткани у детей и взрослых пациентов с выраженным ожирением и нормальными функциями почек в виде гломеруломегалгии [9]. Артериальная гипертензия, гломерулярная гиперфилтрация и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы индуцируют повреждение гломерул с последующим прогрессированием заболевания почек, особенно у пациентов с ранее имеющейся патологией почек [10].

Одновременно с глобальной эпидемией ожирения продемонстрировано увеличение распространенности вторичной гломерулопатии, связанной с ожирением, которая характеризуется субнефротической, реже нефротической протеинурией с нормальным уровнем альбумина в крови и отсутствием отеков, которая ассоциируется с прогрессированием в ХБП как у взрослых, так и подростков [7, 11–13]. Ассоциированный с ожирением фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) был описан как самостоятельное заболевание почек и, вероятно, обусловлен, наряду с вышеизложенными патофизиологическими механизмами, с проапоптотической передачей сигнала в подоцитах, вызванной трансформирующим фактором роста- β и ангиотензина-II [12, 14]. При гломерулопатии, связанной с ожирением, в почечной ткани выявляется ФСГС, преимущественно, перихилярного типа с очаговым распластыванием малых отростков подоцитов [15, 16]. Несмотря на то, что долговременный почечный исход при гломерулопатии, связанной с ожирением, благоприятнее, чем при первичном ФСГС, у большого числа пациентов, в конечном счете, развивается терминальная ПН [12, 17, 18].

Несмотря на то, что стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) является одной из ведущих причин ХПН в детском возрасте, до настоящего времени оставался неизученным вопрос потенциального вклада ожирения в прогрессирование СРНС у детей.

Целью настоящего исследования было определение потенциальных взаимосвязей между ожирением и прогрессирующим течением идиопатического СРНС у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 65 детей (40 девочек и 25 мальчиков) со СРНС, наблюдавшимися в отделе наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова за период с 2000 по 2015 годы. Возраст пациентов на момент включения в исследование составил 10,5 (6,7; 13,6) лет, длительность заболевания – 48,0 (30,0; 66,0) мес, продолжительность катамнестического наблюдения – 36,0 (24,0; 53,4) мес.

Критериями включения в исследование являлись: первичный несемейный, морфологически подтвержденный СРНС, возраст пациентов при манифестации заболевания от 2 до 17 лет. Пациенты с врожденным и инфантильным нефротическим синдромом, а также с поздним, семейным и вторичным СРНС, обусловленным наследственными синдромами, хромосомными aberrациями, болезнями соединительной ткани, васкулитами, были исключены из исследования.

СРНС у детей диагностирован при сохранении протеинурии или полного симптомокомплекса нефротического синдрома в виде выраженной протеинурии более 40 мг/м²/ч, гипоальбуминемии менее 25 г/л и отеков после 8 нед терапии преднизолоном в дозе 60 мг/м²/24 ч или 2 мг/кг/24 ч (максимум 60 мг/24 ч) [19].

Пункционная нефробиопсия с последующим морфологическим исследованием почечной ткани с применением световой микроскопии и иммунофлюоресценции была выполнена у всех детей со СРНС. ФСГС выявлен у 32 (49,3%) пациентов, мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МзПГН) – у 14 (21,5%), мембрано-пролиферативный ГН (МПГН) – у 9 (13,8%), мембранозная нефропатия (МН) – у 5 (7,7%), нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) – у 5 (7,7%) детей.

Состояние функций почек у пациентов со СРНС оценивалось на основании определения рассчитанной по формуле Шварца скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) [20]. Исходное состояние функции почек у детей со СРНС: pСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² (ХБП С1 ст.) отмечена у 59 (90,8%), pСКФ 89–60 мл/мин/1,73 м² (ХБП С2 ст.) – у 6 (9,2%). Прогрессирующее течение СРНС у

детей определялось при снижении рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более в соответствии с классификацией Американского Национального фонда изучения патологии почек [21]. Ежегодные темпы изменения функций почек оценивались на основании рСКФ с учетом длительности заболевания и выражались в мл/мин/1,73 м² в год.

Оценка значений массоростового индекса [МРИ=масса тела (кг)/рост (м²)] у детей со СРНС проводилась в соответствии с возрастом и полом с определением ожирения при МРИ, равным или более 95-го перцентиля, избыточной массы тела – при МРИ более 85-го и менее 95-го перцентили, нормальной массы тела – при МРИ более 5-го и менее 85-го перцентили [22]. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от значений МРИ в период нефробиопсии: 1-ю группу составили дети с ожирением (n = 48); 2-ю группу – с нормальной и избыточной массой тела (n = 17). Для минимизации потенциального влияния других факторов на МРИ из исследования были исключены пациенты с генерализованными отеками, выраженным стероид-индуцированным синдромом экзогенного гиперкортицизма. Кроме того, в группу ожирения включались только дети с сохраняющимся ожирением при повторной оценке МРИ через 1 год после проведения нефробиопсии без стероидной терапии.

Всем пациентам со СРНС определяли уровень АД при 3-кратном измерении аускультативным методом. В зависимости от возраста, пола и роста ребенка определяли: нормальное АД – при средних значениях систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД) < 90-го перцентили [23]. В соответствии с рекомендациями Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества кардиологии, высокое нормальное АД определялось при повышении средних значений САД и/или ДАД ≥ 90-го и < 95-го перцентили [24]. АГ определялась при повышении средних значений САД и/или ДАД > 95-го перцентили [23]. Выра-

женность АГ у детей определялась по стадиям: I стадия – при АД > 95-го перцентили плюс 5 мм рт. ст.; II стадия – при АД > 99-го перцентили плюс 5 мм рт. ст. [23].

Статистическая обработка результатов исследования

Оценка распределения изучаемых параметров проводилась графическим методом с применением критериев нормальности Колмогорова – Смирнова. Статистическая значимость значений с распределением, отличным от нормального, оценивалась с использованием непараметрических методов и выражалась в виде медианы (Me) с оценкой разброса величин по отношению к медиане по показателю интерквартильного размаха (ИКР) (25-й; 75-й перцентили). Значимость различий для непараметрических количественных переменных для независимых выборок по одному признаку оценивали по критериям Манна–Уитни. При анализе качественных бинарных признаков в независимых группах применялся 2-сторонний точный критерий Фишера. Почечная выживаемость оценивалась методом Каплана–Мейера с учетом длительности заболевания (целевая точка оценки неблагоприятного почечного исхода – СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) с определением статистической значимости установленных различий по критерию log-rank. Статистически значимыми считались различия при уровне достоверности p < 0,05. Статистическая обработка полученных данных проведена по общепринятым методикам вариационной статистики с использованием программы SPSS for Windows 17.0 (IBM Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных детей со СРНС с ожирением и нормальной/избыточной массой тела не выявлено статистически значимых различий сравниваемых групп по половому составу, возрасту пациентов при манифестации заболевания и на момент включения в исследование (p > 0,05)

Таблица 1

Клинические и лабораторные характеристики у детей со СРНС в зависимости от МРИ (n = 65)

Показатели	Дети с ожирением (n=48)	Дети с нормальной и избыточной массой тела (n=17)	p
Соотношение девочек и мальчиков (% девочек)	29/19(60,4%)	11/6 (64,7%)	1,00
Возраст манифестации заболевания (годы)	10,0 (5,0; 13,4)	7,0 (4,5; 10,0)	0,066
Возраст пациентов (годы)	11,5 (7,3; 14,2)	9,8 (6,3; 11,8)	0,14
МРИ (кг/м ²)	99,9 (98,9; 100,0)	84,9 (65,3; 91,2)	<0,0001
Длительность СРНС (мес)	60 (39; 72)	43,8 (30; 66)	0,19
Продолжительность наблюдения (мес)	42 (29,8; 55,5)	31,5 (23,1; 53,2)	0,35

Таблица 2

Морфологическая характеристика СРНС у детей в зависимости от МРИ (n = 65)

Показатели	Дети с ожирением (n=48), абс. (%)	Дети с нормальной и избыточной массой тела (n=17), абс. (%)	P
ФСГС	25 (52,1)	7 (41,2)	0,57
МзПГН	10 (20,8)	4 (23,5)	1,0
МПГН	6 (12,5)	3 (17,7)	0,69
Мембранозная нефропатия	4 (8,3)	1 (5,9)	1,0
НСМИ	3 (6,3)	2 (11,8)	0,60

Таблица 3

Характеристика клинического течения СРНС у детей в зависимости от МРИ (n = 65)

Показатели	Дети с ожирением (n=48), абс. (%)	Дети с нормальной и избыточной массой тела (n=17), абс. (%)	p
Нормальное АД	11 (22,9)	8 (47,1)	0,07
Артериальная гипертензия II степени	10 (20,8)	1 (5,9)	0,26
Гипертрофия левого желудочка	18 из 46 (39,1)	5 из 13 (38,5)	1,0
Протеинурия (г/м ² /24 ч)	2,4 (1,6; 6,9)	3,0 (1,9; 6,4)	0,78
рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	6 (12,5)	3 (17,7)	0,44
Снижение рСКФ > 10 мл/мин/1,73 м ² в год	18 (37,5)	6 (35,3)	1,0

(табл. 1). Длительность заболевания и катамнестического наблюдения за пациентами была сопоставима в обеих исследуемых группах ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ спектра морфологических вариантов СРНС не выявил статистически значимых различий и был сопоставим между группами пациентов с ожирением и нормальной/избыточной массой тела с превалированием ФСГС ($p > 0,05$) (табл. 2).

При анализе клинического течения СРНС у детей в зависимости от МРИ не выявлены статистически значимые различия между группами больных с ожирением и нормальной/избыточной мас-

сой тела как в частоте независимых предикторов прогрессирования заболевания – артериальной гипертензии и протеинурии ($p > 0,05$), так и гипертрофии левого желудочка при ЭХО-КГ ($p > 0,05$) (табл. 3). Частота прогрессирующего снижения функций почек в виде рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², а также быстрых темпов снижения почечных функций с рСКФ > 10 мл/мин/1,73 м² в год были сопоставимы в обеих исследуемых группах пациентов ($p > 0,05$).

5- и 10-летняя кумулятивная почечная выживаемость статистически значимо не различалась у детей со СРНС с ожирением по сравнению с группой пациентов с нормальной/избыточной массой тела: 87,5% против 94,1% и 87,5% против 82,3% ($p = 0,698$) (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимой связи ожирения с прогрессированием СРНС у детей. У пациентов со СРНС и ожирением отмечена сопоставимая с группой детей с нормальной/избыточной массой тела частота прогностически неблагоприятного морфологического варианта – ФСГС, а также независимых клинических предикторов прогрессирования ХБП – артериальной гипертензии и выраженной протеинурии.

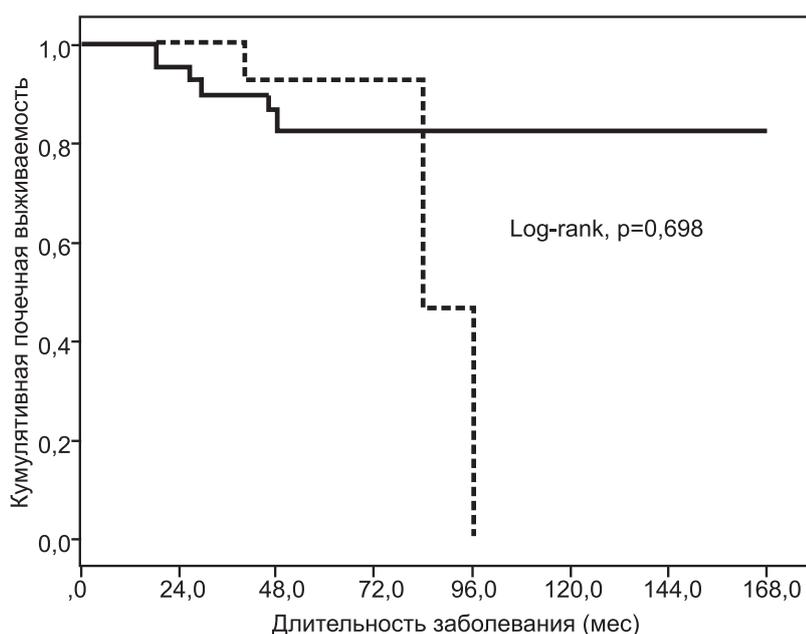


Рисунок. Кумулятивная почечная выживаемость у детей со СРНС в зависимости от МРИ (n = 65).

Аналогичные результаты были получены при сравнительном анализе функционального состояния почек. Частота прогрессирующего снижения функций почек, быстрых ежегодных темпов снижения почечных функций, а также кумулятивная почечная выживаемость статистически значимо не различались у детей со СРНС с ожирением по сравнению с группой пациентов с нормальной/избыточной массой тела.

В литературе отсутствуют исследования потенциального влияния ожирения на течение СРНС у детей и взрослых пациентов. Возможным объяснением данного факта может рассматриваться доминирующее влияние независимых более значимых факторов, влияющих на почечный исход СРНС. В первую очередь, генетически-ассоциированный СРНС, при котором наблюдаются более быстрые темпы снижения почечных функций [25], а также эффективная иммуносупрессивная терапия с индукцией ремиссии СРНС, что является значимым предиктором благоприятного почечного исхода с сохраненными функциями почек [26, 27]. У 50% детей со СРНС, не достигших клинико-лабораторной ремиссии заболевания, отмечается развитие терминальной ХПН в течение 5 лет от манифестации заболевания [25].

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений, связанных, в первую очередь, с ретроспективным типом данного анализа, а также с применением рСКФ для оценки функционального состояния почек у детей со СРНС. Однако данное исследование имеет и ряд преимуществ, связанных с одноцентровым обследованием всех пациентов с применением одинаковых лабораторных, инструментальных и морфологических методов исследования. Длительное катамнестическое наблюдение большого количества пациентов со СРНС может рассматриваться в качестве дополнительного преимущества проведенного исследования. Методология включения и исключения пациентов со СРНС, а также разделения исследуемых групп детей в зависимости от МРИ с повторным контролем при динамическом наблюдении позволили исключить потенциальные ошибки сравнительного анализа и получить убедительные результаты исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии потенциального влияния ожирения на прогрессирование СРНС у детей. Ожирение не может рассматриваться в качестве модифицируемого

фактора риска прогрессирования СРНС у детей в связи с доминирующим влиянием других независимых предикторов неблагоприятного почечного исхода заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006;1:11–25
2. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1257–1264
3. World Health Organ Tech Rep Ser. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *WHO* 2000;894:1–253
4. Lobstein T, Baur L, Uauy R. IASO International Obesity Task-Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5:4–104
5. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695–1702
6. Wang Y, Chen X, Klag MJ, Caballero B. Epidemic of childhood obesity: implications for kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13(4):336–351
7. Wang Y, Chen X, Song Y et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73(1):19–33
8. Weisinger JR, Kempson RL, Elridge L et al. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med* 1974;81(4):440–447
9. Cohen AH. Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975;81(1):117–130
10. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249: 324–337
11. Hedley A, Ogden CL, Johnson CL et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004;291:2847–2850
12. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498–1509
13. Praga M, Morales E. The Fatty Kidney: Obesity and Renal Disease. *Nephron* 2016 Jul 15. doi:10.1159/000447674. [Epub ahead of print]
14. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH et al. Clinicopathological Characteristics of Obesity-associated Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Ultrastr Pathol* 2011;35:176–182
15. Ahmed MH, Khalil AA. Obesity-related glomerulopathy: another nail in the coffin of the epidemic of end-stage renal disease. *J Clin Pathol* 2007; 60: 582. doi:10.1136/jcp.2006.040410
16. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C et al. Glomerular hyperfiltration: a marker of metabolic risk. *Kidney Int* 2007;71:816–821
17. Praga M, Hernandez E, Morales E et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1790–1798
18. Tsuboi N, Koike K, Hirano K et al. Clinical features and long-term renal outcomes of Japanese patients with obesity-related glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol* 2013;17: 379–385
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; Suppl 2:139–274
20. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration in for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590
21. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266
22. Center for Disease Control and Prevention: CDC Growth Charts: U.S. <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/background.htm> (2008)

23. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576

24. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2009; 27: 1719-1742

25. Ehrlich JHN, Geerlings C, Zivicnjak M. et al. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2183-2193

26. Abeyagunawardena AS, Sebire NJ, Risdon RA et al. Predictors of long-term outcome of children with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 215-221

27. Abrantes MM, Cardosa LSP, Lima EM et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 482-489

Сведения об авторах:

Проф. Приходина Лариса Серафимовна, д-р мед. наук
Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: 8(495) 483-36-53, Email: prikhodina@rambler.ru

Prof. Larisa S. Prikhodina, MD, PhD.

Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomskaya St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7(495)483-3653 Email: prikhodina@rambler.ru

Папиз Светлана Валентиновна, канд. мед. наук
Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: 8(495) 483-21-83, Email: papijsveta@mail.ru

Svetlana V. Papizh, MD, PhD.

Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomskaya St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7(495)483-2183 Email: papijsveta@mail.ru

Лебеденкова Марина Васильевна

Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, нефролог. Тел.: 8(495) 483-21-83, Email: lebedenkova@mail.ru

Marina V. Lebedenkova, MD.

Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomskaya St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7 (495) 483-2183, Email: lebedenkova@mail.ru

Проф. Столяревич Екатерина Сергеевна, д-р мед. наук
Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3. Городская клиническая больница № 52. ФДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, факультет постдипломного образования, кафедра нефрологии. Тел.: 8(495) 499-196-10-11, Email: stolyarevich@yandex.ru

Prof. Ekaterina S. Stolyarevich, MD, PhD.

Affiliations: Russia, 123182 Moscow, Pekhotnaya St., 3. City Hospital №52. Moscow State Medical and Dental University, Department of Nephrology, Faculty of Postgraduate Education. Phone: +7(499) 196-1011, Email: stolyarevich@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.07.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.

© С.В.Папиз, В.В.Длин, И.В.Леонтьева, К.М.Тутельман, 2017
УДК 616.61 – 002.191 – 053.32 – 06 : 616.1

С.В. Папиз, В.В. Длин, И.В. Леонтьева, К.М. Тутельман

ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

S. V. Papizh, V. V. Dlin, I. V. Leontieva, K. M. Tutelman

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: выявить частоту и факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** Было обследовано 54 ребенка (27 м/27 д) с АДПБП, медиана возраста составила 12,0 (8,0; 15,0) лет. Всем детям было проведено ЭХО-кардиографическое исследование по стандартной методике с последующим расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (отношение ММЛЖ к росту 2,7), относительной толщины стенок левого желудочка (ОТСЛЖ). Нормальной считали геометрию левого желудочка при величине ОТСЛЖ < 0,42-го и ИММЛЖ < 95-го перцентилля. При ИММЛЖ ≥ 95-го перцентилля и ОТСЛЖ > 0,42 диагностировалась концентрическая ГМЛЖ. Эксцентрическую ГМЛЖ определяли при ИММЛЖ < 95-го перцентилля и ОТСЛЖ > 0,42. В зависимости от результатов СМАД выделялась АГ (АД ≥ 95-го перцентилля), высокое нормальное АД (90-й перцентиль ≤ АД < 95 перцентиль) и нормальный уровень АД (< 90-го перцентилля). Суммарный объем почек (см³) определяли по результатам УЗИ с коррекцией на стандартную поверхность тела и оценкой по центильным таблицам. Статическую нефросцинтиграфию с внутривенным введением Тс-99м-Технемек (ДМСА) и расчетом индекса интегрального захвата (ИИЗ) проводили 25 детям. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У детей с АДПБП АГ была диагностирована в 42,5% случаев, высокое нормальное АД имело место в 18,5% случаев. Систолическая АГ в течение суток статистически значимо чаще выявлялась в группе детей с суммарным объемом почек, более чем на 50% превышающим 97-й перцентиль, по сравнению с группой детей с суммарным объемом почек менее 97-го перцентилля (p=0,03, ОР=2,9 (95% ДИ: 1,4–4,9)). Структурно-функциональные перестройки сердца в виде гипертрофии и ремоделирования миокарда ЛЖ были выявлены в 14,8% случаев у детей с АДПБП (концентрическая ГМЛЖ – 7,4%; эксцентрическая ГМЛЖ – 3,7%; ремоделирование по концентрическому типу – 3,7%). У детей с ИММЛЖ > 90-го перцентилля частота повышения систолического АД в дневное время и диастолического АД в ночное время более 95-го перцентилля была статистически значимо выше, чем у детей с ИММЛЖ < 90-го перцентилля: 54% против 18% (p=0,04), ОР=1,81 (95% ДИ: 0,93–3,5) и 55% против 16% (p=0,008), ОР=2,2 (95% ДИ: 0,98–4,6 соответственно). При систоло-диастолической АГ отмечается более высокий уровень ИММЛЖ по сравнению с изолированной диастолической АГ [34,15 (30,7; 39) г/м² против 22,77 (22,04; 23,5) г/м² (p = 0,03)]. У детей с ИММЛЖ > 90% статически значимо чаще выявляли увеличение объема почек и снижение ИИЗ по сравнению с детьми с ИММЛЖ < 90-го перцентилля [(p=0,04), ОР=1,7 (95% ДИ: 1,1–2,6) и (p=0,04), ОР=1,8 (95% ДИ: 1,1–3,07)]. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Фактором риска развития АГ у детей с АДПБП является увеличение объема почек. Факторами риска развития ГМЛЖ являются систолическая АГ в дневное время, диастолическая АГ в ночное время, увеличение суммарного объема почек и снижение ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии.

Ключевые слова: аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, суммарный объем почек, дети.

ABSTRACT

THE AIM: to identify the frequency and risk factors of cardiovascular lesions in children with ADPKD. **PATIENTS AND METHODS:** 54 children (27M/27F) with ADPKD were examined. The median age was 12 (IQR: 8.0;15.0) years. Standard two-dimensional echocardiogram was performed. LV mass (LVM) was calculated, normalized to height^{2.7} and estimated by centile tables. Relative wall thickness (RWT) was calculated. Patterns of abnormal LV geometry were defined as follows: LV concentric remodelling by normal LVMI and RWT ≥ 0.42; eccentric LV hypertrophy (LVH) by increased LVMI and RWT < 0.42; concentric LVH by increased LVMI and RWT ≥ 0.42. We checked blood pressure with ABPM. Patients were divided into 3 groups according to

Папиз С.В. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: papizsveta@mail.ru

three levels of BP: hypertension (HBP; greater than the 95th percentile for sex, age, and height), high normal blood pressure (HNBP; 90–95th percentile), and normotension (NBP; less than the 90th percentile). Total kidney volume (cm^3) was assessed by ultrasound, corrected for standard body surface and estimated by centile tables. Renal scintigraphy with $^{99\text{mTc}}$ -dimercaptosuccinic acid (DMSA) with the calculation of the integral index of capture (IIC) was performed. **RESULTS:** Hypertension was found in 42,5 % of cases, HNBP was in 18,5% of cases. HBP were detected more frequently in children with increased renal volume ($\text{cm}^3/1,73\text{m}^2$) more than 97% \geq 50% compared with children with renal volume less than 97% \leq 50% ($p=0.03$), $\text{RR}=2.9$ (95% CI: 1.4-4.9). Changes in the structure and geometry of the LV were identified in 14.8% of cases (concentric LVH – 7,4%; eccentric LVH -3,7%; LV concentric remodeling -3,7%). Children with LVMI >90 percentile were more frequently detected systolic hypertension in the daytime, diastolic hypertension at night compared with children with LVMI <90 percentile: 54% vs. 18% ($p=0.04$), $\text{RR}=1.81$ (95% CI: 0.93-3.5) and 55% vs. 16% ($p=0.008$), $\text{RR}=2.2$ (95% CI: 0.98-4.6). LVMI in children with systolic and diastolic hypertension was significantly higher than in children with isolated diastolic hypertension: 34.15 (30.7; 39) vs. 22.77 (22.04; 23.5) ($p = 0.03$). Increased renal volume ($\text{cm}^3/1,73\text{m}^2$) more than 97% and decreased IIC by DMSA were detected more frequently in children with LVMI>90 percentile compared with children with LVMI <90 percentile: ($p=0.04$), $\text{RR}=1.7$ (95% CI: 1.1-2.6) and ($p=0.04$), $\text{RR}=1.8$ (95% CI: 1.1-3.07). **CONCLUSION:** Risk factor for hypertension in children with ADPKD is increased renal volume. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy are systolic hypertension in the daytime, diastolic hypertension at night, increased kidney volume, and decreased IIC by DMSA.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, hypertension, left ventricular hypertrophy, total kidney volume, children.

ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) – это одно из наиболее распространенных наследственных заболеваний с частотой встречаемости в популяции 1:1000 новорожденных [1]. В структуре причин терминальной стадии хронической почечной недостаточности у взрослых пациентов АДПБП занимает четвертое место, что составляет 5–10% реципиентов почечного трансплантата [1, 2].

АДПБП является генетически гетерогенным заболеванием, обусловленным мутацией в двух генах – *PKD1* или *PKD2*. В 85% случаев развитие заболевания связано с мутацией в гене *PKD1*, локализованного на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3) и ответственного за синтез белка полицистеина 1, а в 15% случаев – мутацией в гене *PKD2*, локализованном на длинном плече хромосомы 4 (4q21.2) и продуцирующим белок полицистеин 2. Фенотипически две разновидности заболевания сходны, но различаются возрастом пациентов на момент манифестации и скоростью прогрессирования хронической почечной недостаточности. Так, при наличии мутации в гене *PKD1* средний возраст появления первых признаков хронической почечной недостаточности составляет 53 года по сравнению с 69 годами при мутации в гене *PKD2* [3].

В эпоху доступности заместительной почечной терапии на первое место среди причин летальности пациентов с АДПБП выходят кардиоваскулярные осложнения. Так, по результатам исследования E. Rahman и соавт., в 46,6% случаев причиной летального исхода у взрослых пациентов с АДПБП были кардиоваскулярные осложнения в виде ишемической болезни сердца (46,3%),

застойной сердечной недостаточности (17,1%), кардиогенного шока (12,2%) и др. [4].

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у больных с АДПБП в 50–70% случаев еще до наступления хронической почечной недостаточности [5]. Возраст выявления АГ составляет, в среднем, 32 года для мужчин и 34 года для женщин, тогда как в популяции средний возраст выявления гипертонической болезни 44–45 лет [6]. Распространенность АГ у детей с АДПБП варьирует от 5 до 44% случаев, что связано с различиями в критериях и методах диагностики АГ в имеющихся в настоящее время исследованиях [7]. С внедрением в практику суточного мониторинга артериального давления (СМАД) возросла частота выявления АГ в связи с высокой долей скрытых форм гипертензии у этой группы детей [8].

При АДПБП почти у 50% пациентов с АГ выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) [7, 9]. Кроме того, ГМЛЖ наблюдается и у нормотензивных пациентов с АДПБП, что исключает гемодинамический эффект как единственную причину гипертрофии миокарда при поликистозе почек [10]. АГ и ГМЛЖ являются мощными независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [11]. Взаимосвязь между АГ и увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) была выявлена как у взрослых, так и у детей с АДПБП [12, 13]. По результатам единичных исследований установлено, что у детей с артериальным давлением в промежутке между 75-м и 90-м перцентилем имелось значительное увеличение ИММЛЖ по сравнению с группой детей с АД менее 50 % по возрасту, полу и длине тела [12].

По результатам исследования I. Helal и соавт. основными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с АДПБП были диабет, ожирение, АГ, повышение уровня холестерина крови [14]. До настоящего времени недостаточно данных о том, какие клинико-лабораторные показатели могли бы использоваться в качестве предикторов развития кардиоваскулярных изменений на ранних стадиях АДПБП.

Целью проводимого нами исследования было выявить частоту и факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с АДПБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 54 ребенка (27 мальчиков и 27 девочек) с АДПБП в возрасте от 1 до 17 лет, медиана возраста 12,0 (8,0; 15,0) лет, наблюдавшихся в отделении наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Критерием включения в исследование была АДПБП у детей в возрасте от 1 до 18 лет. Критериями диагностики АДПБП согласно международным рекомендациям являлись:

1. у детей младше 15 лет наличие 1 или 2 кист в почках (односторонних или двусторонних) по данным УЗИ при наличии поликистоза почек у родственников первой линии родства [15, 16];

2. у подростков старше 15 лет наличие более 3 одно- или двусторонних кист при наличии поликистоза почек у родственников первой линии родства (табл. 1) [17];

3. наличие по данным УЗИ увеличения размеров почек и более 5 кист (двусторонних) при отсутствии семейного анамнеза по АДПБП – предполагалась мутация de novo [16].

Критерием исключения являлось наличие солитарных кист почек, аутомомно-рецессивной по-

ликистозной болезни почек, поликистоза почек в рамках наследственных синдромов (синдромы Шершевского–Тернера, Хиппель–Линдау, Барде–Бидля, туберозный склероз).

Функциональное состояние почек оценивалось на основании определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле G.J. Schwartz [18] в соответствии с классификацией хронической болезни почек (ХБП) Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек» (K/DOQI) [19]. На момент включения в исследование у всех детей СКФ была в пределах нормы [120 (105,7; 136) мл/мин/1,73 м²] и соответствовала ХБП 1 стадии.

Всем детям, наряду с общеклиническим обследованием, проводилось УЗИ почек с оценкой размеров, определением количества и размеров кист. При расчете объема почек по результатам ультразвуковой биометрии использовали формулу усеченного эллипса: объем почек (см³) = длина × ширина × толщина × 0,53 [20]. С целью стандартизации полученных результатов, для исключения влияния роста и возраста на размеры почек проводилась коррекция объема правой и левой почки на стандартную поверхность тела с последующей оценкой по центильным таблицам [21]. На момент включения в исследование увеличение объема почек (V почек/1,73 м² ≥ 97-го перцентиля) выявлялось у 2/3 детей (65%). Увеличение объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела менее чем на 50% от 97%, наблюдалось у 2/3 детей (n=23, 65,7%), увеличение объема почек более чем 50%, превышающее 97-й перцентиль, имело место у трети детей (n=12, 34,3%).

Всем детям проводилось 3-кратное измерение артериального давления аускультативным методом с последующим вычислением среднего артериального давления. Оценка артериального давления проводилась с помощью референтных значений в соответствии с возрастом, полом и длиной тела.

Суточное мониторирование артериального давления с оценкой средних значений систолического и диастолического давления, индекса времени гипертензии по систолическому и диастолическому давлению, суточного ритма артериального давления в соответствии с возрастом, полом и длиной тела проведено 46 детям старше 5 лет на аппаратах АВРМ («Медитек», Венгрия) и ВРlab («Петр Телегин», Россия). В зависимости от результатов СМАД выделялась АГ (средний уровень систолического и/или диастолического давления более 95-го перцентиля, индекс време-

Таблица 1

Критерии диагностики АДПБП по данным ультразвукового исследования у подростков старше 15 лет и взрослых при наличииотягощенной родословной по данному заболеванию у родственников первой линии родства [17]

Возраст, лет	Критерии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
15–29	≥ 3 кист	81,7	100
30–39	≥ 3 кист	95,5	100
40–59	> 2 кист в каждой почке	90,0	100
Старше 60	≥4 кист в каждой почке	100	100

ни гипертензии более 50%) и высокое нормальное АД (средний уровень систолического и/или диастолического АД между 90-м и 95-м перцентилем, индекс времени гипертензии между 25 и 50%).

Нормативные показатели средних значений АД у детей и подростков, по данным СМАД, в зависимости от роста, пола и возраста взяты на основании разработок M.S. Soergel и соавт. [22].

Всем 54 детям, включенным в исследование, было проведено ЭХО-кардиографическое исследование по стандартной методике. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R.V. Devereux [23]: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] + 0,6$. ИММЛЖ рассчитывался по формуле de Simone и соавт. $ИММЛЖ = ММЛЖ / \text{рост}^{2,7}$ [24]. ГМЛЖ диагностировалась при $ИММЛЖ \geq 95\%$ согласно возрастной таблице P.R. Khoury [25]. Расчет относительной толщины стенок левого желудочка (ОТСЛЖ) проводился по формуле: $ОТСЛЖ = 2 \times ТЗСЛЖ / КДР$. За 95% ОТСЛЖ для здоровых детей всех возрастов и подростков было принято значение 0,42 [26]. Нормальной геометрии левого желудочка считали при величине ОТСЛЖ меньше 0,42 и ИММЛЖ менее 95%. Тип ремоделирования левого желудочка классифицировался в соответствии с рекомендациям A. Ganau и соавт. [26]. При $ИММЛЖ \geq 95\%$ и ОТСЛЖ более 0,42 диагностировалась концентрическая ГМЛЖ. Эксцентрическую ГМЛЖ определяли при $ИММЛЖ \geq 95\%$ и ОТСЛЖ меньше 0,42. Концентрическое ремоделирование определяли при $ИММЛЖ < 95\%$ и ОТСЛЖ больше 0,42.

Статическая нефросцинтиграфия с внутривенным введением ^{99m}Tc -Технемек (ДМСА) и последующим расчетом индекса интегрального захвата (ИИЗ) проводилась 25 детям в возрасте от 3 до 17 лет [медиана возраста 14 (9;15) лет], 14 мальчиков (56%), 11 девочек (44%).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов с оценкой медианы и интерквартильного размаха (25;75-й перцентили). Значимость различий для непараметрических количественных переменных по одному признаку

оценивали по ранговому U-критерию Манна–Уитни, при множественных сравнениях использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису, в случае получения статистически значимой разности проводилось парное сравнение групп с использованием теста Манна–Уитни с поправкой Бонферрони при оценке значений p. Оценку значимости качественных бинарных признаков в независимых группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями использовался метод ранговой корреляции по Спирмену. Для определения предикторов развития АГ, поражения сердечно-сосудистой системы, прогрессирования почечного повреждения у детей с АДПБП проводился расчет отношения рисков (ОР) с оценкой 95% доверительного интервала и значения статистической значимости. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $\leq 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета «STATISTICA 10.0» («StatSoft, Inc», США) и «GraphPad Prism 5.0» («GraphPad Software», San Diego, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного исследования у детей с АДПБП АГ была диагностирована у 23 детей (42,5%) в возрасте от 3 до 17 лет. Высокое нормальное АД имело место в 18,5% случаев у детей с АДПБП в возрасте от 5 до 17 лет. Наибольшая частота выявления АГ приходилась на средний школьный возраст (12–15 лет) – 43,5% и на младший школьный возраст (7–11 лет) – 30,4%, при этом статистически значимой разницы в частоте выявления АГ в различных возрастных группах выявлено не было ($p=0,63$). Не выявлено разницы в частоте выявления АГ в зависимости от гендерного состава ($p=1,0$), частоты выявления ожирения ($p=0,53$), повышения уровня холестерина крови ($p=0,8$) (табл. 2).

По результатам СМАД систолическая АГ в дневное и ночное время статистически значимо чаще выявлялась в группе детей с суммарным объемом почек более чем на 50%, превышающим

Таблица 2

Характеристика детей с АДПБП в соответствии с уровнем артериального давления

Показатели	АД			p
	АД норма (n=21)	Высокое нормальное АД (n=10)	АГ (n=23)	
Возраст, г	12 (11;14)	9 (8;14)	11 (9;14)	0,2
Пол, М/Д	9/12	4/6	13/10	1,0
Рост, см	163 (148;166)	146,5 (126;163)	166 (153;177)	0,33
Повышение холестерина, n (%)	2:21 (9,5%)	0:10 (0%)	2:23 (8,7%)	0,8
Индекс массы тела $\geq 97\%$, n (%)	3:21 (14,2%)	2:10 (20%)	5:23 (21,7)	0,53

Таблица 3

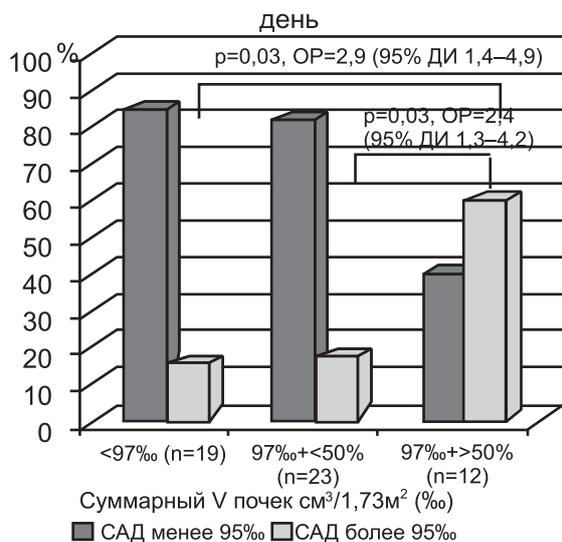
Среднее пульсовое АД в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела у детей с АДПБП

№*	Суммарный объем почек (%)	Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.
1	<97-го перцентиля, n=13	42 (37,2;49)
2	≥97-го перцентиля+<50%, n=17	50,9 (44;57)
3	≥97-го перцентиля+≥50%, n=10	51 (49,9;60)
	P**	0,02
	P ₁₋₂	0,1
	P ₁₋₃ ***	0,01
	P ₂₋₃	0,45

* Группы были сопоставимы по возрасту (p=0,8), росту (p=0,79), полу (p=1,0). ** Сравнительный анализ трех и более групп с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. *** Сравнительный анализ двух групп методом Мана–Уитни с поправкой Бонферрони.

97% по сравнению с группой детей с суммарным объемом почек менее 97% (рис. 1). Выявлена была прямая умеренная корреляционная связь между систолическим АД в дневное и ночное время с суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела (R=0,37, p=0,01 и R=0,42, p=0,008 соответственно).

Среднее пульсовое давление было статистически значимо выше в группе детей с суммарным объемом почек, более чем на 50% превышающим 97-й перцентиль, чем у детей с суммарным объемом почек менее 97-го перцентиля (табл. 3), что подтверждается наличием умеренной корреляционной связи между этими показателями (R=0,31, p=0,05).



Уровень ИММЛЖ (г/м²,7) в зависимости от наличия изолированной систолической, диастолической АД или сочетанной систолодиастолической АД

№*	Артериальная гипертензия	Индекс массы миокарда левого желудочка
1	Систолическая АД, n=5	28,53 (26,25;30,3)
2	Диастолическая АД, n=3	22,77 (22,04;23,5)
3	Систолодиастолическая АД, n=9	34,15 (30,7;39)
	P**	0,01
	P ₁₋₂ ***	0,38
	P ₁₋₃	0,16
	P ₂₋₃	0,03

* Группы были сопоставимы по возрасту (p=0,7), росту (p=0,76), полу (p=1,0). ** Сравнительный анализ трех и более групп с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. *** Сравнительный анализ двух групп методом Мана–Уитни с поправкой Бонферрони.

В группе детей с АД ≥ 95-го перцентиля имела место тенденция к более низкому уровню ИИЗ по сравнению с группой с АД менее 95 перцентиля [82 (64;84) против 86,5 (78;96,5), p=0,06]. В ходе корреляционного анализа выявлена умеренная обратная корреляция между систолическим АД в дневное и ночное время, а также с диастолическим АД в ночное время и ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии (R=-0,46, p=0,03, R=-0,56, p=0,07 и R=-0,5, p=0,02 соответственно). Также была выявлена обратная умеренная корреляционная связь между уровнем среднего пульсового давления и ИИЗ (R=-0,49, p=0,03).

У детей с АД СКФ была статистически значимо ниже, чем у детей с нормальным уровнем

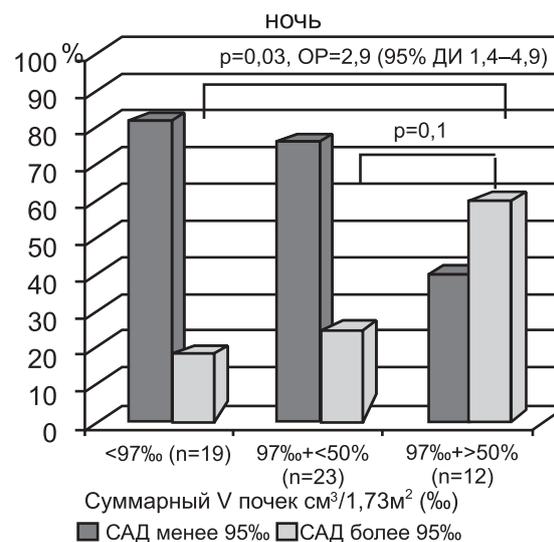


Рис. 1. Частота выявления систолической АД в течение суток в зависимости от суммарного объема почек у детей с АДПБП. САД – систолическое артериальное давление, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

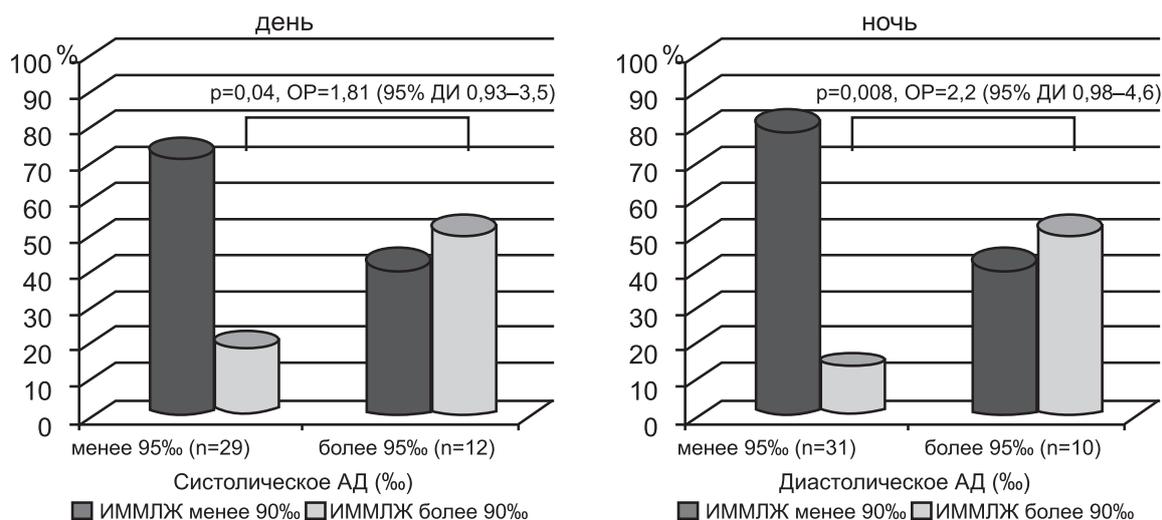


Рис. 2. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с АДПБП и артериальной гипертензией. АД – артериальное давление, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

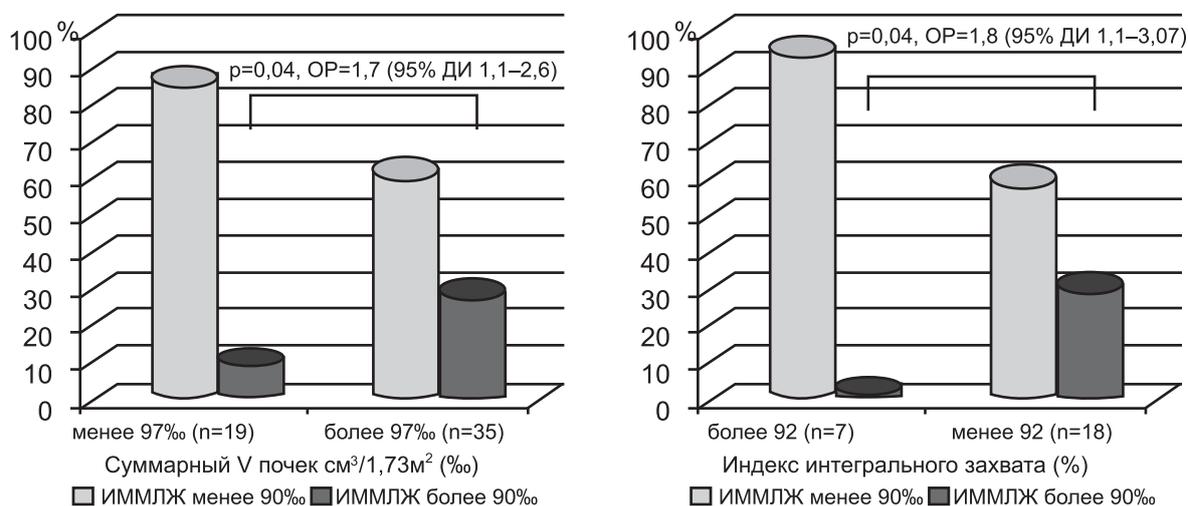


Рис. 3. Частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с АДПБП и увеличенным суммарным объемом почек. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 4. Частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с АДПБП и сниженным индексом интегрального захвата. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

АД и у детей с высоким нормальным АД [108 (103,1;125) мл/мин/1,73 м² против 140,5 (121; 143,5) мл/мин/1,73 м², $p=0,0008$ и 108 (103,1;125) мл/мин/1,73 м² против 124 (111; 138,5) мл/мин/1,73 м², $p=0,05$ соответственно].

Структурно-функциональные перестройки сердца в виде гипертрофии и ремоделирования миокарда ЛЖ были выявлены в 14,8% случаев у детей с АДПБП. ГМЛЖ была выявлена у 6 детей с АДПБП (11,1%), из них у 4 детей имела место гипертрофия миокарда по концентрическому типу, у 2 детей по эксцентрическому типу. Медиана возраста выявления ГМЛЖ составила 13 (9;15) лет. Концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ было выявлено у 2 детей (3,7%) в возрасте 5 и 15 лет.

У детей с систолической АГ в дневное время и диастолической АГ в ночное время статистически значимо чаще выявлялся ИММЛЖ более 90% по сравнению с группой детей с нормальным уровнем АД (рис. 2).

Выявлена прямая умеренная корреляционная связь между систолическим АД в дневное и ночное время и ИММЛЖ ($R=0,41$, $p=0,0007$ и $R=0,42$, $p=0,005$ соответственно). Систолюдиастолическая АГ способствует более высокому уровню ИММЛЖ по сравнению с изолированной диастолической АГ (табл. 4).

У детей с суммарным объемом почек более 97% и сниженным ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии статически значимо чаще выявлялось увеличение ИММЛЖ более

90% по сравнению с группой пациентов с нормальным объемом почек и ИИЗ (рис. 3, 4).

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи между ИММЛЖ и суммарным объемом почек ($R=0,32$, $p=0,02$) и ИММЛЖ и ИИЗ ($R=-0,46$, $p=0,03$). Была выявлена статистически значимая обратная умеренная корреляция между ИММЛЖ ($г/м^{2,7}$) и СКФ ($R=-0,33$, $p=0,02$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования основным фактором риска развития АГ является увеличение суммарного объема почек более чем на 50% от 97-го перцентиля [чувствительность 73%, специфичность 75%, ОР 2,9 (95% ДИ 1,4-4,9)]. Факторами риска увеличения ИММЛЖ и, как следствие, развития ГМЛЖ, являются систолическая АГ в дневное время, диастолическая АГ в ночное время, увеличение суммарного объема почек более чем на 50% от 97-го перцентиля и снижение ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования АГ у детей с АДПБП и сохранной функцией почек (ХБП С1 стадии) была выявлена в 42,5% случаев, что значительно превышает частоту встречаемости АГ в детской популяции, которая составляет около 5% [27]. Частота выявления АГ у детей с АДПБП по результатам нашего исследования также значительно превышает частоту АГ у детей с ХБП С2–4 стадии, которая по данным M. Mitsnefes и соавт. имеет место в 15% случаев [28]. Высокое нормальное АД у детей с АДПБП по нашим данным определялось в 18,5% случаев, что сопоставимо с частотой выявления высокого нормального АД у детей с ХБП С2–4 стадии, которая составляет около 30% случаев [28, 29]. Частота выявления АГ у детей с АДПБП в нашем исследовании сопоставима с результатами исследования ADPKiDs (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease study), где АГ имела место в 34% случаев, высокое нормальное АД было у 10% детей [30]. В исследование ADPKiDs было включено 310 детей с АДПБП в возрасте 11,5±4,2 года из

22 Европейских стран, целью исследования было изучение частоты выявления АГ по результатам СМАД у детей с АДПБП.

Одним из ключевых патогенетических механизмов развития АГ у больных с АДПБП является активация РААС, связанная с локальными ишемическими процессами в процессе роста почечных кист. Исследование образцов нефрэктомии у пациентов с АДПБП продемонстрировало увеличение экспрессии ренина, ангиотензина, ангиотензин-превращающего фермента в содержимом кист и расширенных канальцах [31, 32]. Кроме того, выстилающие кисты эпителиальные клетки самостоятельно могут продуцировать все компоненты РААС [32]. Увеличение объема кист приводит к увеличению объема почек, который, по мнению ряда авторов, может служить предиктором развития АГ у больных с АДПБП [33, 34]. В исследовании P.A. Gabow и соавт. у 165 взрослых пациентов с АДПБП объем почек был статистически значимо больше при наличии АГ, чем у пациентов с нормальным уровнем АД [15]. Аналогичные результаты были получены в исследовании A.V. Chapman и соавт., включавшего 241 пациента с АДПБП. Объем почек у всех пациентов определялся с помощью МРТ, средний объем почек был больше у больных с АГ, чем у нормотензивных пациентов [35].

Результаты настоящего исследования подтверждают непосредственное влияние увеличенного объема почек на развитие АГ у детей с АДПБП. У детей с суммарным объемом почек, превышающим 97% более чем на 50%, риск развития систолической АГ в течение суток увеличивается более чем в 2 раза. Кроме того, была выявлена связь между суммарным объемом почек и средним пульсовым АД, что является вполне закономерным, учитывая выявленную взаимосвязь между почечным объемом и систолическим АД. Таким образом, увеличение суммарного объема почек более чем на 50% от 97% можно рассматривать как предиктор развития систолической АГ и, как следствие, повышение среднего пульсового АД, которое, в свою очередь, может способствовать развитию ранних структурных изменений сердца у детей с АДПБП.

Таблица 5

Факторы риска гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с АДПБП

Показатели	Диагностический тест			
	чувствительность, %	специфичность, %	ОР	95% ДИ
Систолическая артериальная гипертензия, день	82	50	1,81	0,93–3,5
Диастолическая артериальная гипертензия, ночь	83	60	2,2	0,98–4,6
Суммарный объем почек ≥97-го перцентиля+50%	39	90	1,7	1,1–2,6
Снижение индекса интегрального захвата	53	100	1,8	1,1–3,07

В настоящее время имеется большое количество исследований о связи АГ и повышения среднего пульсового АД с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов среднего и пожилого возраста. Так, в исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program у пациентов пожилого возраста было установлено, что пульсовое АД является сильным и независимым предиктором смерти от общих причин [36]. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о существенном вкладе систолического и пульсового АД в повышение степени сердечно-сосудистого риска не только у лиц пожилого возраста, но уже в возрастной группе 35–64 года [37].

В настоящее время нет работ по изучению связи между ИИЗ, как показателя, отражающего функционирование почечной паренхимы, и суммарным объемом почек у больных с АДПБП. По результатам исследования J. Kawamura и соавт. у взрослых пациентов с АДПБП была получена обратная взаимосвязь между снижением накопления ДМСА и повышением креатинина, мочевины крови, что позволяет, по мнению авторов, использовать этот показатель при оценке прогноза течения заболевания [38]. Также есть данные о наличии связи между функциональным состоянием, объемом почек и накоплением ДМСА при обструктивных уропатиях, когда по мере усугубления очаговых изменений в паренхиме почек, снижения фильтрационной функции почек наблюдалось снижение ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии, что расценивается как прогрессирование нефросклероза [39, 40].

При АДПБП прогрессирующий рост кист, обусловленный пролиферацией выстилающих полость кисты клеток канальцевого эпителия, приводит, с одной стороны, к увеличению объема почек, с другой стороны – к нарушению канальцевой функции, что в большей степени и отражает ИИЗ. Связано это с тем, что выведение ДМСА происходит в большей степени за счет канальцевой секреции (65%) и, в меньшей мере, за счет гломерулярной фильтрации (35%), что делает такой показатель, как ИИЗ, более чувствительным к любым канальцевым нарушениям.

В ходе поиска связи между ИИЗ, как показателем объема функционирующей паренхимы и АД, не установлено статистически значимой разницы в частоте выявления систолической и диастолической АГ в течение суток у детей с нормальным и сниженным ИИЗ. Однако установленная тенденция к более низкому уровню ИИЗ у детей

с АД \geq 95-го перцентиля по сравнению с детьми с АД $<$ 95-го перцентиля ($p=0,06$), а также наличие обратной корреляционной связи между систолическим и диастолическим АД в течение суток и ИИЗ позволяет предположить, что отсутствие разницы в частоте повышения систолического и диастолического АД в зависимости от ИИЗ связано с малочисленностью группы детей, у которых проводилось исследование ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии ($n=25$).

Структурные перестройки сердца в виде концентрической и эксцентрической ГМЛЖ и концентрического ремоделирования были выявлены в 14,8% случаев у детей с АДПБП. На момент выявления ГМЛЖ у 5 детей (83,3%) имела место АГ. У 1 ребенка с ГМЛЖ по эксцентрическому типу АД было в пределах нормы, что соотносится с данными о возможности возникновения ГМЛЖ даже у нормотензивных пациентов [10]. Так, по результатам W.E. Braun и соавт., увеличение ИММЛЖ наблюдалось уже у молодых нормотензивных пациентов с АДПБП [41]. По данным A.V. Chapman и соавт., у 20–40% нормотензивных пациентов с АДПБП имела место ГМЛЖ [9].

По результатам многоцентрового исследования ESCAPE у 156 детей с ХБП 2–4 стадии ГМЛЖ выявлялась в 33% случаев [42], тогда как в исследовании M. Mitsnefes и соавт. у 366 детей с ХБП 2–4 стадии в возрасте от 3 до 18 лет частота выявления ГМЛЖ составляла 17% [28]. Столь выраженная разница в частоте выявления ГМЛЖ объясняется тем, что во втором исследовании оценка ИММЛЖ проводилась по центильным таблицам с учетом пола и возраста детей, тогда как в исследовании ESCAPE за ГМЛЖ принимался ИММЛЖ ≥ 38 г/м^{2,7}, что привело к гипердиагностике ГМЛЖ, особенно у детей младшего возраста. В настоящем исследовании оценка ИММЛЖ проводилась по центильным таблицам, предложенными P.R. Khoury и соавт. [25] с учетом возраста и пола пациентов, а выявленная частота ГМЛЖ соответствовала ГМЛЖ у детей с ХБП 2–4 стадии по данным M. Mitsnefes и соавт. [28].

По результатам проведенного нами исследования была выявлена взаимосвязь между систолическим АД в течение суток с ИММЛЖ, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве предиктора ГМЛЖ. Аналогичные данные были получены M.A. Cadnapaphornchai и соавт., когда у детей с АД в промежутке между 75-м и 90-и перцентилем имелось значительное увеличение ИММЛЖ по сравнению с группой детей с АД менее 50-го перцентиля по возрасту, полу и длине тела [12].

В настоящее время АДПБП рассматривается как прототип кардиоренального синдрома IV типа, когда за счет структурных и функциональных изменений в почках происходят структурно-морфологические изменения в сердечно-сосудистой системе [43]. В частности мутация в гене полицистеинов-1 или -2 приводит к нарушению строения первичной cilia в тубулярных эпителиальных клетках, а также в гладких мышцах сосудов, что путем запуска каскадных реакций приводит к активации РААС, развитию АГ и, как следствие, к поражению сердца. По итогам проведенного исследования подтверждается связь между структурными и функциональными изменениями в почках и структурными изменениями сердца. Так, у детей с ИММЛЖ более 90-го перцентиля статистически значимо чаще выявлялся суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела более 97-го перцентиля, чем суммарный объем почек менее 97-го перцентиля.

Аналогичные связи наблюдались между структурно-морфологическими показателями сердца и другим показателем структурного и функционального состояния почек – ИИЗ по результатам статической нефросцинтиграфии. У детей со сниженным ИИЗ статистически значимо чаще имело место увеличение ИММЛЖ более 90% по сравнению с группой детей, где ИИЗ был в пределах нормы.

При поиске связи между уровнем АД и СКФ, которая у всех пациентов соответствовала ХБП I стадии, было выявлено, что у детей с АГ СКФ была статистически значимо ниже, чем у детей с высоким нормальным АД и детей с нормальным уровнем АД. Раннее развитие АГ у пациентов с АДПБП способствует прогрессирующему снижению функции почек. Так, по результатам исследования А.М. Johnson и соавт., где у взрослых пациентов с АДПБП и АГ, диагностированной до 35 лет, средняя почечная выживаемость была на 14 лет короче, чем у пациентов с поздним появлением АГ [44]. Аналогичные результаты были получены М.А. Cadnapaphornchai и соавт., когда за 5-летний период наблюдения именно у детей с АГ произошло значимое снижение СКФ по сравнению с нормотензивными детьми с АДПБП [45].

Распространенность ГМЛЖ у больных с различной нефрологической патологией находится в обратной зависимости от уровня функционального состояния почек. У пациентов с АДПБП сердечно-сосудистые изменения, в частности ГМЛЖ, происходят на ранних стадиях заболева-

ния, а распространенность этих изменений увеличивается по мере снижения функции почек [41]. Открытым остается вопрос о наличии связи между структурными изменениями сердца и СКФ на ранних стадиях АДПБП. По результатам проведенного исследования не отмечалось статистически значимой разницы в уровне СКФ у детей с ИММЛЖ более и менее 90-го перцентиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные подтверждают высокую распространенность и раннее появление сердечно-сосудистых изменений у детей с АДПБП, что может оказывать влияние на неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы в будущем. Регулярный мониторинг выявленных нами факторов риска сердечно-сосудистых изменений при АДПБП способствует их ранней диагностике и началу гипотензивной, кардио- и ренопротективной терапии, что считается важным для профилактики сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Steinman TI. Polycystic kidney disease: a 2011 update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21: 189–194
- Grantham J, Cowley B, Torres VE. Progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) to renal failure. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology* 2000; 2: 2513–2536
- Hateboer N, Dijk MA, Bogdanova N et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. European PKD1–PKD2 Study Group. *Lancet* 1999; 353: 103–107
- Rahman E, Niaz FA, Al-Suwaidi A et al. Analysis of causes of mortality in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(5): 806–810
- Ecdar T, Schrier RW. Hypertension in autosomal-dominant polycystic kidney disease: early occurrence and unique aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(1): 194–200
- Schrier RW, Johnson AM, McFann K et al. The role of parental hypertension in the frequency and age of diagnosis of hypertension in offspring with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1792–1799
- Seeman T, Dusek J, Vondrichova H, et al. Ambulatory blood pressure correlates with renal volume and number of renal cysts in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Blood Press Monit* 2003; 8: 107–110
- Sans AL, Roca-Cusachs A, Torra R et al. Relationship between renal size and blood pressure profile in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal failure. *Nefrologia* 2010; 30: 567–572
- Chapman AB, Johnson AM, Ranguet S et al. Left ventricular hypertrophy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1292–1297
- Valero FA, Martinez-Vea A, Bardaji A et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1020–1026
- Zeier M, Geberth S, Mondelboum A et al. Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1451–1457
- Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD et al. In-

- creased left ventricular mass in children with autosomal dominant polycystic kidney disease and borderline hypertension. *Kidney Int* 2008; 74: 1192–1196
13. Ivy DD, Shaffer EM, Johnson AM et al. Cardiovascular abnormalities in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2032–2036
14. Helal I, Reed B, Mettler P et al. Prevalence of Cardiovascular Events in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease *Am J Nephrol* 2012; 36: 362–370 DOI: 10.1159/000343281
15. Gabow PA, Kimberling WJ, Strain JD et al. Utility of ultrasonography in the diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Neph* 1997; 8(1): 105–110
16. Reed B, McFann K. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(6): 1042
17. Pei Y, Obaji J, Dupuis A et al. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(1): 205–212
18. Schwartz GJ, Brion LP, Spizer A. The use of plasma creatinine concentration in for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590
19. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266
20. Bakker J, Olree M, Kaatee R, et al. Renal volume measurements: accuracy and repeatability of US compared with that of MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 623–628
21. Scholbach Th, Weitzel D. Body-Surface-Area Related Renal Volume: A Common Normal Range from Birth to Adulthood. Scientifica. <http://dx.doi.org/10.6064/2012/949164>.
22. Soergel ML, Kirschtstein M, Busch C. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130: 178–184
23. De la Sierra A, Segura J, Gorostidi M et al. Diurnal blood pressure variation, risk categories and antihypertensive treatment. *Hypertens Res* 2010; 33: 767–771
24. De Simone G, Danielis SR, Devereux RB et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251–1260.
25. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR et al. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 709–714
26. Ganau A, Devereux RB, Roman M et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (7): 1550–1558
27. Flynn JT. Evaluation and management of hypertension in childhood. *Prog Pediatr Cardiol* 2001; 12: 177–188
28. Mitsnefes M, Flynn D, Cohn S et al. Masked Hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(1): 137–144
29. Shroff R, Weaver DJ, Mitsnefes M et al. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 642–649
30. Massella L, Mekahli D, Paripovic D et al. High prevalence of hypertension in a European cohort of children with ADPKD: results of the ADPKiDs study. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1728
31. Torres VE, Donovan KA, Sicli G et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992; 42: 364–373
32. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol* 2004; 287(4): 775–788
33. Chapman AB, Schrier RW. Pathogenesis of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 1991; 11: 653–660
34. Fick GM, Duley IT, Johnson AM et al. The spectrum of autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1654–1660
35. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; 64: 1035–1045
36. Abernethy J, Borhani NO, Hawkins CM et al. Systolic blood pressure as an independent predictor of mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Am J Prev Me* 1986; 3(2): 123–132
37. Mahmood SS, Levy D, Vasan R et al. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet* 2014; 383 (9921): 999–1008
38. Kawamura J, Ito H, Sawanishi K, Yoshida OA. Simple Method of Predicting Progression of Polycystic Kidney Disease by ^{99m}Tc-Dimercaptosuccinic Acid Renal Scintigraphy. *Urol Int* 1980; 35:388–394 DOI:10.1159/000280355
39. Зоркин СН, Хворостов ИН, Борисов СА и др. Возможности ренопротективной терапии у больных с obstructивными уропатиями. *Педиатрия* 2007; 6: 24–28 [Zorkin SN, Hovorostov IN, Borisov SA i dr. Vozможnosti renoprotektivnoy terapii u bolnyh obstructivnymi uropatijami. *Pediatrija* 2007; 6: 24–28]
40. Фомин ДК, Яцык СП, Лепашева ТВ и др. Особенности развития нефросклероза у детей при obstructивных уропатиях по данным статической нефросцинтиграфии. *Вестник РНЦПР* 2008; http://vestnik.rncr.ru/vestnik/v8/papers/fomin2_v8.htm
41. Braun WE. Autosomal dominant polycystic kidney disease: emerging concepts of pathogenesis and new treatments. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76 (2): 97–104
42. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A et al. ESCAPE Trial Group. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 218–226
43. Clementi A, Virzi G.M, Brocca A et al. Cardiorenal Syndrome Type 4: Management *Blood Purif* 2013; 36 (3–4): 200–209. doi: 10.1159/000356369
44. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8(10):1560–1567
45. Cadnapaphornchai MA, McFann K, Strain JD, Masoumi A, Schrier RW: Prospective change in renal volume and function in children with ADPKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 820–829

Сведения об авторах:

Папиз Светлана Валентиновна, канд. мед. наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных заболеваний почек, старший научный сотрудник. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: papijsveta@mail.ru
Svetlana V. Papizh MD, PhD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832183, E-mail: papijsveta@mail.ru

Проф. Длин Владимир Викторович
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, руководитель отдела. Тел.: +7(499) 488-30-00, E-mail: vdlin@pedklin.ru

Prof. Vladimir V. Dlin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(499)4883000, E-mail: vdlin@pedklin.ru

Проф. Леонтьева Ирина Викторовна

125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел детской кардиологии и аритмологии, главный научный сотрудник. Тел.: +7(499) 483-71-01, E-mail: lirina2006@mail.ru

Prof. Irina V. Leontieva, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of pediatric cardiology and arrhythmology, Phone: +7(499)4837101, E-mail: lirina2006@mail.ru

Тутельман Константин Моисеевич, канд. мед. наук

125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение функциональной диагностики. Тел.: +7(459) 484-02-64, E-mail: tutelman@mail.ru

Konstantin M. Tutelman MD, PhD

Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of functional diagnostics, Phone: +7(459)4840264, E-mail: tutelman@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.09.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.

© Е.И.Слободян, Н.Н.Каладзе, А.Л.Говдалюк, 2017
УДК 616.61 – 002.3 – 036.12 – 053.32. – 036.66 : 574.156

Е.И. Слободян, Н.Н. Каладзе, А.Л. Говдалюк

ЦИТОКИНЫ МОЧИ – НЕИНВАЗИВНЫЕ МАРКЕРЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ РЕМИССИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, г.Симферополь, Республика Крым, Россия

E.I. Slobodian, N.N. Kaladze, A.L. Govdalyuk

URINE CYTOKINES ARE NONINVASIVE MARKERS OF CLINICAL AND LABORATORY REMISSION IN CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Department of pediatrics, neonatology, physiotherapy and balneology Medical Academy named after S.I. Georgievskogo of V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Simferopol, Republic of Crimea, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценить диагностическую значимость оценки стойкости клинико-лабораторной ремиссии при определении цитокинов мочи у больных с хроническим пиелонефритом (ХП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В проспективное исследование были включены 110 детей, больных ХП, в возрасте от 6 до 16 лет в состоянии клинико-лабораторной ремиссии. Группу контроля составили 20 здоровых детей. Комплекс лабораторных исследований включал определение в разовой утренней порции мочи пациентов EGF, TGF- β 1, IGF-1, β 2-МГ, IL-4, IL-10, IL-17 и IL-12 методом твердофазного иммуноферментного анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сравнение значений цитокинов в зависимости от клинической формы заболевания выявило преобладание в моче у больных обструктивным ХП уровней TGF- β 1 и IL-17. Наиболее высокие показатели uTGF- β 1/uCr и uIL-17/uCr были получены у пациентов, в анамнезе которых имел место пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Уровень uIL-10/uCr практически в 2 раза был повышен у детей с обеими клиническими формами ХП. У больных, имевших стаж заболевания до 6 лет, выявлены однонаправленные изменения цитокинов мочи – увеличение как про-, так и противовоспалительных показателей. По мере увеличения продолжительности микробно-воспалительного процесса более 6 лет происходило достоверное снижение относительно контрольной группы уровней uIGF-1/uCr, и uEGF-1/uCr, без значимых изменений со стороны uIL-12/uCr и uIL-10/uCr при сохраняющихся повышенными уровнями uTGF- β 1/uCr, uIL-17/uCr, uIL-4/uCr. У пациентов с обострениями ХП не чаще одного раза в год, вне зависимости от длительности заболевания, патологических изменений уровней цитокинов не выявлено. Большинство исследуемых показателей имели зависимость от функционального состояния почек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Повышенные концентрации исследуемых цитокинов в моче ассоциированы с наличием латентного воспалительного процесса более чем у половины обследованных.

Ключевые слова: дети, моча, хронический пиелонефрит, цитокины, ремиссия.

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate diagnostic significance of clinical and laboratory resistance in determining urine cytokines in patients with chronic pyelonephritis (CP). **PATIENTS AND METHODS.** This prospective study included 110 children with CP aged 6 to 16 years in a state of clinical and laboratory remission. The control group consisted of 20 apparently healthy children. Laboratory tests used to determine EGF, TGF- β 1, IGF-1, β 2 – MG, IL-4, IL-10, IL-17 and IL-12 by ELISA in the morning urine of patients. **RESULTS.** Comparison of cytokines values depending on the clinical form of the disease revealed the prevalence of levels of TGF- β 1 and IL-17 in the urine of patients with obstructive CP. The highest uTGF- β 1 / uCr and uIL-17 / uCr were obtained in patients, which have vesicoureteral reflux in anamnesis. Level uIL-10 / uCr almost 2 times was elevated in children with both clinical forms of CP. In patients with the disease experience up to 6 years, were identified unidirectional changes of urine cytokines – increase in both pro- and anti-inflammatory parameters. As the duration of the microbial-inflammatory processes more than 6 years there was a significant decrease in the levels uIGF-1 / uCr and uEGF-1 / uCr relative to the control group, with no significant changes in the uIL-12 / uCr and uIL-10 / uCr at continuing higher levels uTGF- β 1 / uCr, uIL-17 / uCr, uIL-4 / uCr. In patients having one or less exacerbation of CP per year, regardless of the duration of the disease, no pathological changes in cytokine levels have been detected. Most of the studied parameters were dependent on renal function. **CONCLUSION.** Increased concentration of studied urine cytokines indicates the presence of a latent inflammatory process more than in half of studied patients.

Key words: children, urine, chronic pyelonephritis, cytokines, remission.

Доломатов С.И. 295006, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, кафедра биологии медицинской. Тел.: +7(978) 807-48-57, E-mail: path888d@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Результаты научных исследований последнего десятилетия убедительно свидетельствуют, что возникновение, характер течения и исход микробно-воспалительных поражений почек в значительной мере обусловлены дисрегуляцией различных звеньев иммунной системы, являющихся главными эффекторами воспаления, пролиферации и фиброза тубулоинтерстициальной ткани. Одним из перспективных направлений педиатрической нефрологии является изучение содержания эндогенных биологически активных медиаторов – цитокинов, обеспечивающих кооперацию на субклеточном, клеточном, органном и системном уровнях, в норме и патологии [1–3].

При хроническом пиелонефрите (ХП) прогрессирующее ремоделирование тубулоинтерстиция, обусловленное наличием микробно-воспалительного процесса, нарушениями уродинамики, дисметаболическими процессами, протекает при нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов [4–6].

В педиатрической практике, безусловно, предпочтение отдается неинвазивным методам исследования, одним из которых является определение мочевого экскреции цитокинов. Данный подход оправдан и с патофизиологических позиций, поскольку, с одной стороны, цитокины усиленно синтезируются уроэпителием тубулярного отдела нефрона в ответ на местное воспаление, обусловленное бактериальной инфекцией, а с другой – отмечается нарушение их катаболизма [7–12]. Основными принципами лечения ХП являются длительность, непрерывность и этапность. Использование цитокинового профиля мочи с целью определения стойкости клинико-лабораторной ремиссии, диагностики латентного воспаления, несомненно, актуально на всех стадиях лечения ХП, в том числе и санаторно-курортном (СКЛ) [13–15].

Одной из серьезных проблем, с которой сталкиваются в период СКЛ, является неустойчивость клинико-лабораторной ремиссии у детей с ХП. Согласно Методическим указаниям, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации 22.12.1999 г. № 99/231 «Медицинские показания и противопоказания для санаторно-курортного лечения детей (кроме больных туберкулезом)» на СКЛ направляются дети в состоянии клинико-лабораторной ремиссии. К сожалению, эти указания морально устарели, поэтому нередко ремиссия, определяемая посредством традиционного клинико-лабораторного обследования,

оказывается неполной, что провоцирует развитие патологической бальнеореакции, ограничивает спектр лечебных воздействий и нивелирует реабилитационный эффект СКЛ.

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования явилась оценка стойкости клинико-лабораторной ремиссии посредством определения цитокинов мочи у больных с ХП, поступивших на СКЛ в состоянии клинико-лабораторной ремиссии, диагностированной традиционными клинико-лабораторными методами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование были включены 110 детей с диагностированным ХП в возрасте от 6 до 16 лет (в среднем $10,84 \pm 3,33$ года). Преобладали девочки – 88 (80,0%), мальчиков – 22 (20,0%). Обструктивный пиелонефрит выявлен у 93 детей (84,55%). Среди них аномалии количества почек имели 18 (19,35%) больных; гидронефротическую трансформацию – 26 (27,96%) детей, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) был выявлен у 19 (20,43%) пациентов; аномалии расположения почек имели 15 (16,13%); нефроптоз – 7 (7,53%); синдром Фрейли – 5 (5,38%); кистозную дисплазию – 3 (3,23%) обследованных ребенка. Необструктивный ХП диагностирован у 17 пациентов (15,45%). Указанный диагноз устанавливали на основании общепринятых критериев в соответствии с МКБ-Х. Длительность заболевания до 3 лет была у 27 (24,55%) пациентов, от 3 до 6 лет – у 37 (33,64%), более 6 лет – у 46 (41, 82%) больных с ХП. Обострения ХП 2 раза в год и чаще имели 49 (44,55%) пациентов, менее 2 раз в год – 61 (55,45%) больной. Контрольную группу (КГ) составили 20 здоровых детей аналогичного возраста. От родителей и детей старше 12 лет, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на его проведение. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (протокол № 1 от 28.08.2012 г.).

Комплекс лабораторных тестов, помимо традиционно принятого в нефроурологической практике, включал определение в разовой утренней порции мочи пациентов эпидермального фактора роста (EGF) с использованием стандартного набора «eBioscience» («Bender MedSystems GmbH», Австрия), трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), а также β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в моче (с помощью стандартных наборов «DRG

int., Inc», США). Интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-17 (IL-17) определяли с помощью стандартных наборов («Вектор Бест», Россия) и интерлейкин-12 (IL-12) посредством стандартного набора («eBioscience», Австрия). Исследования проводили методом твердофазного иммуоферментного анализа при помощи полуавтоматического анализатора «Stat Fax 2100» (США). Для стандартизации результатов рассчитывали соотношение цитокинов к уровню креатинина в разовых утренних порциях мочи.

Функциональное состояние почек оценивали путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz и анализа мочи по Зимницкому и/или Рейзельману.

Констатацию обструктивной уропатии производили на основании стандартного рентгеноурологического обследования (экскреторной урографии, микционной цистоуретрографии) и ультразвукового исследования.

Статистический анализ результатов проведен с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0» («StatSoft Inc.», США). Использованы методы описательной статистики, дисперсионный и корреляционный анализ. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M) \pm ошибка средней (m). Для оценки межгрупповых различий количественных данных применяли критерий Манна–Уитни или ANOVA Краскела–Уоллиса. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей группе детей, больных ХП, имело место повышение в разовой утренней порции мочи уровней провоспалительных цитокинов TGF- β 1, IL-17 и противовоспалительного IL-10. Уровни же EGF, IGF-1, IL-12, IL-4 достоверных отличий от значений, полученных в КГ, не имели (табл. 1).

Экскреция с мочой uTGF- β 1/uCr была достоверно выше ($p < 0,05$) в группе детей с обструктив-

ным ХП ($3,62 \pm 0,16$ пг/ммоль), чем при неструктивной форме ХП ($2,78 \pm 0,13$ пг/ммоль). Уровень uIL-17/uCr у пациентов с обструктивным ХП имел значимые отличия ($p < 0,01$) от показателей условной нормы и составил $0,14 \pm 0,01$ пг/ммоль, но не отличался от такового у больных с неструктивным ХП. Уровень uIL-10/uCr практически в 2 раза был повышен у детей с обеими клиническими формами ХП и составил $0,68 \pm 0,10$ пг/ммоль при неструктивной и $0,60 \pm 0,05$ пг/ммоль при обструктивной форме ХП, $p < 0,05$, соответственно.

Среди 93 детей с обструктивным ХП особый интерес вызвали 19 (20,43%) пациентов в анамнезе, у которых имел место пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР). Всем детям в различные сроки до настоящего исследования было проведено лечение ПМР: эндоскопическая коррекция – 13 (68,42%), оперативное лечение – 6 (31,57%) пациентам. Несмотря на то, что у всех детей на момент обследования, по данным последних микционных цистоуретрограмм, ПМР отсутствовал, исследование показало его неоспоримое влияние на состояние цитокинового профиля мочи. Так, у данной категории пациентов, наряду с наиболее высокими уровнями uTGF- β 1/uCr и uIL-17/uCr мочи, выявлено значимое повышение уровней противовоспалительных цитокинов uIL-10/uCr и uIL-4/uCr, причем все вышеперечисленные показатели имели достоверные отличия от соответствующих значений пациентов с ХП на фоне других обструктивных уропатий. Также имели место повышение уровня uIL-12/uCr и снижение u IGF-1/uCr, однако, без значимых отличий от других обструктивных уропатий и условной нормы (табл. 2).

В настоящем исследовании оценена зависимость уровней цитокинов мочи от длительности заболевания, частоты обострений и их активности. Было установлено изменение концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов в динамике развития патологии по мере увеличения частоты обострений и длительности заболевания. Так, у пациентов, имевших обострения 2 раза в год и чаще, были выявлены наиболее выраженные отклонения цитокинового профиля

Таблица 1

Уровни цитокинов мочи у больных с ХП в общей группе

Показатель	uEGF-1/uCr, пг/ммоль	uTGF- β 1/uCr, пг/ммоль	uIGF-1/uCr, нг/ммоль	uIL-12/uCr, пг/ммоль	uIL-17/uCr, пг/ммоль	uIL-10/uCr, пг/ммоль	uIL-4/uCr, пг/ммоль
КГ (n=20)	59,63 \pm 4,41	2,69 \pm 0,17	0,37 \pm 0,06	0,97 \pm 0,05	0,07 \pm 0,01	0,38 \pm 0,06	0,16 \pm 0,03
Больные с ХП (n=110)	63,89 \pm 2,15	3,47 \pm 0,14 $p < 0,05$	0,34 \pm 0,02	1,24 \pm 0,05	0,13 \pm 0,01 $p < 0,001$	0,62 \pm 0,04 $p < 0,05$	0,21 \pm 0,02

Примечание. p – уровень значимости при сравнении исходного значения с КГ.

Таблица 2

Уровни цитокинов мочи у больных с хроническим пиелонефритом на фоне ПМП и других обструктивных уропатий

Показатель	ХП на фоне ПМП (n=19)	ХП на фоне других обструктивных уропатий (кроме ПМП) (n=74)	Контрольная группа (n=20)
uEGF-1/uCr, пг/ммоль	57,86±6,15	63,89±2,69	59,63±4,41
uTGF-β1/uCr, пг/ммоль	5,05±0,33 p1<0,001 p2<0,001	3,25±0,15 p1<0,05	2,69±0,17
uIGF-1/uCr, нг/ммоль	0,30±0,07	0,34±0,03	0,37±0,06
uIL-12/uCr, пг/ммоль	1,38±0,16	1,26±0,06	0,97±0,05
uIL-17/uCr, пг/ммоль	0,22±0,03 p1<0,01 p2<0,05	0,20 ±0,05 p1<0,05	0,07±0,01
uIL-10/uCr, пг/ммоль	0,92±0,13 p1<0,01 p2<0,01	0,52±0,05	0,38±0,06
uIL-4/uCr, пг/ммоль	0,26±0,01 p1<0,05 p2<0,05	0,19±0,02	0,16±0,03

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: p1 – уровень значимости при сравнении исходного значения с КГ; p2 – уровень значимости при сравнении показателей в подгруппах.

Таблица 3

Уровни цитокинов мочи у детей, больных с ХП, с различной частотой обострений и длительностью заболевания до 6 лет

Показатель	Длительность заболевания до 3 лет		Длительность заболевания от 3 до 6 лет		Контрольная группа (n=20)
	Обострения 2 раза в год и чаще (n=13)	Обострения реже 2 раз в год (n=14)	Обострения 2 раза в год и чаще (n=16)	Обострения реже 2 раз в год (n=20)	
uEGF-1/uCr, пг/ммоль	90,13±3,41 p1<0,001 p2<0,01	63,25±3,59	78,40±7,48 p1<0,05	57,89±2,23	59,63±4,41
uTGF-β1/uCr, пг/ммоль	4,12±0,44 p1<0,001 p2<0,001	2,61±0,14	3,60±0,28 p1<0,05	2,66±0,22	2,69±0,17
uIGF-1/uCr, нг/ммоль	0,58±0,08 p1<0,01 p2<0,001	0,25±0,03	0,55±0,09 p1<0,05	0,29±0,02	0,37±0,06
uIL-12/uCr, пг/ммоль	1,72±0,16 p1<0,001 p2<0,01	1,07±0,15	1,42±0,12 p1<0,01	0,98±0,09	0,97±0,05
uIL-17/uCr, пг/ммоль	0,16±0,02 p1<0,01	0,14±0,01 p1<0,01	0,12±0,02 p1<0,01	0,10±0,02 p1<0,05	0,07±0,01
uIL-10/uCr, пг/ммоль	0,99±0,11 p1<0,001 p2<0,05	0,53±0,14	0,86±0,08 p1<0,001	0,51±0,07	0,38±0,06
uIL-4/uCr, пг/ммоль	0,25±0,02 p1<0,05 p2<0,05	0,15±0,04	0,28±0,02 p1<0,01	0,19±0,03	0,16±0,03

мочи, зависящие от продолжительности течения ХП. У детей с длительностью заболевания до 3 лет и от 3 до 6 лет выявлены однонаправленные изменения уровней цитокинов мочи – увеличение как про-, так и противовоспалительных показателей (табл. 3).

По мере увеличения продолжительности микробно-воспалительного процесса (анамнез более 6 лет, n=21) происходила трансформация

локальной цитокиновой реакции – отмечалось достоверное снижение относительно КГ уровней uIGF-1/uCr, p<0,05 и uEGF-1/uCr, p<0,01 (0,21±0,02 и 44,63±3,05 пг/ммоль соответственно); отсутствовали значимые изменения со стороны uIL-12/uCr и uIL-10/uCr при сохраняющихся повышенными уровнях uTGF-β1/uCr, p<0,001; uIL-17/uCr, p<0,01 и uIL-4/uCr, p<0,05 (4,90±0,30; 0,20±0,03 и 0,29±0,06 пг/ммоль соответственно).

У пациентов с обострениями ХП не чаще одного раза в год, вне зависимости от длительности заболевания, патологических изменений уровней цитокинов ни в сторону повышения, ни в сторону снижения их концентраций не выявлено. Исключение составил uIL-17. Значение uIL-17/uCr было достоверно повышено по сравнению с показателями условной нормы у пациентов вне зависимости от частоты обострений. Но лишь в группе с максимальной длительностью заболевания (более 6 лет) имелось значимое различие ($p < 0,05$) между подгруппами с различной частотой обострений: $0,20 \pm 0,03$ пг/ммоль ($p < 0,01$ по отношению к КГ) у детей с частыми обострениями и $0,09 \pm 0,01$ пг/ммоль у детей, имеющих редкие обострения.

ХБП С1 стадии была установлена у всех 110 детей, участвовавших в настоящем исследовании (СКФ составила $108,91 \pm 19,36$ мл/мин без достоверных отличий по сравнению с показателем СКФ КГ, $p = 0,45$). У 89 (80,91%) обследуемых детей также была сохранна и концентрационная способность почек. Однако у 21 (19,09%) ребенка в анамнезе имело место снижение относительной плотности мочи: у 15 (71,43%) – в период предшествующих обострений и у 6 (28,57%) – отмечалась стойкая гипоизостенурия. —Повышение у данной категории пациентов в моче уровня β_2 -МГ до $1,52 \pm 0,17$ мкг/мл по сравнению с детьми без нарушений концентрационной функции ($0,58 \pm 0,07$ мкг/мл, $p = 0,0001$) мы расценивали как подтверждение более выраженного повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек. Наиболее тесно связаны с концентрационной способностью почек показатели uEGF-1/uCr, uTGF- β 1/uCr, uIGF-1/uCr. Их значения достоверно различались

не только с этими показателями в контрольной группе, но и между подгруппами с сохранной и с нарушенной концентрационной способностью почек. Менее значим показатель uIL-17/uCr. Его значения в подгруппе со сниженной концентрационной способностью достоверно отличались только от значений в группе здоровых детей (табл. 4).

Выявлены ряд статистически значимых корреляционных взаимосвязей между уровнями исследуемых цитокинов мочи и факторами прогрессирования ХП: uTGF- β 1/uCr и длительностью заболевания ($r = 0,29$; $p = 0,02$), отрицательная с uEGF-1/uCr и длительностью заболевания ($r = -0,32$; $p = 0,003$), uIGF-1/uCr и длительностью заболевания ($r = -0,27$; $p = 0,012$); частоты обострений с uTGF- β 1/uCr ($r = 0,59$; $p = 0,001$), uIL-17/uCr ($r = 0,37$; $p = 0,01$), uIL-12/uCr ($r = 0,46$; $p = 0,001$), uIL-10/uCr ($r = 0,41$; $p = 0,001$); активности воспалительного процесса во время последнего обострения и uTGF- β 1/uCr ($r = 0,28$; $p = 0,05$), uIL-12/uCr ($r = 0,33$; $p = 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены значительные изменения цитокинового профиля мочи у детей, больных ХП, в стадии клиничко-лабораторной ремиссии, документированной традиционно принятым в нефроурологической практике клиничко-лабораторным обследованием. Сочетание обструкции мочевой системы и микробно-воспалительного процесса зачастую обуславливает более тяжелое и торпидное течение обструктивного ХП [16–18]. Сравнение значений цитокинов у пациентов в зависимо-

Таблица 4

Уровни цитокинов мочи в зависимости от состояния концентрационной функции почек у больных с ХП

Показатель	С нарушением концентрационной функции почек (n=21)	Без нарушения концентрационной функции почек сохранены (n=89)	Контрольная группа (n=20)
uEGF-1/uCr, пг/ммоль	$42,79 \pm 2,49$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$	$67,76 \pm 2,22$	$59,63 \pm 4,41$
uTGF- β 1/uCr, пг/ммоль	$4,61 \pm 0,37$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,05$	$3,26 \pm 0,14$	$2,69 \pm 0,17$
uIGF-1/uCr, нг/ммоль	$0,18 \pm 0,02$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,001$	$0,37 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,06$
uIL-12/uCr, пг/ммоль	$1,14 \pm 0,14$	$1,26 \pm 0,06$	$0,97 \pm 0,05$
uIL-17/uCr, пг/ммоль	$0,17 \pm 0,02$ $p1 < 0,01$	$0,13 \pm 0,01$ $p1 < 0,05$	$0,07 \pm 0,01$
uIL-10/uCr, пг/ммоль	$0,56 \pm 0,13$	$0,63 \pm 0,05$	$0,38 \pm 0,06$
uIL-4/uCr, пг/ммоль	$0,27 \pm 0,07$	$0,20 \pm 0,03$	$0,16 \pm 0,03$

сти от клинической формы заболевания выявило преобладание в моче у больных с обструктивным ХП уровней TGF- β 1 и IL-17. Данные литературы свидетельствуют о важной профиброгенной роли TGF- β 1, способствующего усилению синтеза и угнетающего деградации соединительнотканного матрикса почек [19–21]. Экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о неоднозначной роли TGF- β в цитокиновой регуляции дифференцировки Th17: в низких дозах он индуцирует дифференцировку Th17, в то время как высокие дозы TGF- β ингибируют их развитие и стимулируют T-регуляторные лимфоциты [22]. По другим данным, TGF- β индуцирует дифференцировку наивных T-клеток периферической крови в Th17 и экспрессию IL-17 [23], обладающего многочисленными воспалительными и гемопозитическими эффектами на эпителиальные, эндотелиальные клетки и фибробласты [24]. IL-17 вырабатывается T-хелперами 17-го типа (Th17), вовлекающимися в иммунный ответ при бактериальном заражении, патогенетически связанном с развитием хронических воспалительных заболеваний. Ряд авторов склоняются к тому, что Th17 и IL-17 являются не столько провоспалительными, сколько выступают в роли медиаторов иммунного ответа [25, 26]. В настоящем исследовании выявлена взаимозависимость профибротического цитокина TGF- β 1 и IL-17, что подтверждается наличием положительной корреляционной связи $r=0,57$; $p<0,001$ и позволяет предположить возможное участие IL-17 в провокации усиленного образования мезангиального матрикса, а учитывая данные литературы [27–29], свидетельствующие о его воспалительных эффектах и усилении под его воздействием продукции моноцитарного хемотаксического протеина 1, IL-17 может косвенно способствовать профиброгенной активности. Данный факт с определенной уверенностью позволяет утверждать о наиболее выраженном дисбалансе цитокинов мочи у больных с обструктивным ХП, свидетельствующем о преобладании у них процессов фиброобразования тубулоинтерстиция. Наибольшее проявления данные патологические изменения достигли у больных с обструктивным пиелонефритом на фоне ПМР в анамнезе. Отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о влиянии дисбаланса цитокинов и факторов роста на формирование инфильтративно-склеротических изменений у больных с ПМР [30–34]. В отличие от значений у пациентов с другими обструктивными уропатиями и без них для пациентов с ПМР в анамнезе были характер-

ны наиболее высокие показатели uTGF- β 1/uCr и uIL-17/uCr. Однако отсутствие реакции uEGF-1/uCr и тенденция к снижению uIGF-1/uCr ($p=0,07$) мы связываем с отсутствием адекватных репаративных процессов и превалирования процессов фиброгенеза. Достоверно повышенные уровни противовоспалительных цитокинов uIL-4/uCr и uIL-10/uCr на фоне незначительно и недостоверно измененного уровня провоспалительного uIL-12/uC говорят о подавлении должного воспалительного ответа на действие этиотропного фактора, вследствие чего хронический воспалительный процесс приобретает торпидное течение. Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании заболевания, несмотря на ликвидацию ПМР с возможным развитием рефлюкс-нефропатии, что предопределяет сугубо индивидуальный подход к реабилитационным мероприятиям у данной категории пациентов.

Сравнения цитокинового профиля мочи у больных с различной продолжительностью микробно-воспалительного процесса и частотой обострений не выявили значимых отклонений у пациентов с обострениями ХП 1 раз в год и реже вне зависимости от длительности заболевания, что свидетельствует о благополучном разрешении микробно-воспалительного процесса и наличии стойкой клинико-лабораторной ремиссии. Данная категория детей, без сомнения, имеет минимальный риск развития побочных эффектов СКЛ и подлежит санаторно-курортной реабилитации согласно принятым стандартам.

Дети с частыми обострениями (более 2 раз в год), напротив, имели значительные изменения концентрации цитокинов в моче, направленность и степень которых находились в зависимости от длительности заболевания. Наряду с прогрессирующим ростом uTGF- β 1/uCr и uIL-17/uCr, что свидетельствует, как говорилось выше, о прогрессировании процессов фиброобразования, наиболее значимым изменениям содержания в моче подверглись концентрации IGF-1 и EGF.

Современные исследования акцентируют внимание на значении IGF-1 в разнообразных формах компенсационного почечного роста [35]. Некоторые из них ассоциируют изменения значений IGF-1 с ухудшением почечных функций и развитием фиброза [36, 37]. Ряд экспериментальных работ, связанных с почечным повреждением, свидетельствуют о повышении уровня IGF-1 параллельно с увеличением концентраций других профибротических цитокинов, в частности – TGF- β 1 [38], что отражает тяжесть течения и прогноз заболевания [39, 40].

Данные литературы о роли EGF при заболеваниях почек противоречивы. Большинство из них позволяют сделать вывод о значительной роли EGF, синтезируемого тубулярными элементами, в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения [41–44]. Активация EGFR с повышением экспрессии EGF способствует развитию и прогрессированию заболеваний почек в различных экспериментальных моделях на животных. Острое повреждение почек приводят к устойчивой активации EGFR, которая необходима для репаративной реакции клеток почечных канальцев на начальном этапе заболевания, но в дальнейшем приводит к активному фиброгенезу [42, 45].

В настоящем исследовании динамика uEGF-1/uCr и uIGF-1/uCr однонаправлена, подтверждением чему может служить статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь ($r=0,67$; $p=0,001$). У пациентов, имевших незначительный стаж заболевания, отмечено достоверное повышение исследуемых показателей, что говорит об интенсивности их выработки активно пролиферирующими эпителиальными и эндотелиальными клетками и косвенно указывает на активацию репаративных механизмов и, возможно, обратимость патологических изменений, происходящих в тубулоинтерстиции.

Продолжительность заболевания и частые обострения ХП, по нашим данным, сопровождались значимым снижением uEGF/uCr и uIGF-1/uCr. Вероятно, в случае длительно текущего ХП, имеющего частые обострения, процесс апоптоза с подавлением разрушения почечного соединительнотканного матрикса прогрессирует, что подтверждается достоверно высокими цифрами TGF- β 1, а уровень EGF и IGF-1 в моче снижается, что можно рассматривать как показатель ослабления ингибирования физиологической гибели клеток, подтверждением чему служит выраженная обратная корреляция между uTGF- β 1/uCr и uEGF/uCr $-0,63$, $p=0,007$; uTGF- β 1/uCr и uIGF/u $-0,54$, $p=0,025$.

Идентичные значимые изменения со стороны рассматриваемых факторов роста были характерны и для больных с устойчивыми и/или транзиторными нарушениями концентрационной способности почек, что отражает изменения со стороны тубулярного аппарата, свидетельством чему служит многократное повышение уровня β_2 -МГ мочи. А выявленные корреляционные связи подтверждают активное участие рассматриваемых факторов в развитии тубулоинтерстициального повреждения: β_2 -МГ и uEGF/uCr $-0,31$, $p=0,005$;

β_2 -МГ и uTGF- β 1/uCr $0,49$, $p=0,0001$; β_2 -МГ и uIL-17/uCr $0,41$, $p=0,0001$.

Уровень uIL-4/uCr оставался достоверно повышенным вне зависимости от продолжительности заболевания, что, согласно данным литературы [46–48], приводит к угнетению реакций антителозависимого фагоцитоза, антителозависимой цитотоксичности и снижению активности гуморального звена иммунитета. Концентрации uIL-12/uCr и uIL-10/uCr значимо превышали условную норму у пациентов с длительностью заболевания до 3 и от 3 до 6 лет – свидетельство активности воспалительного процесса и отсутствия полной ремиссии. При увеличении длительности заболевания происходило снижение содержания данных цитокинов в моче, несмотря на сохраняющуюся частоту обострений. Данный факт демонстрировал истощение эндогенного потенциала IL-12 и IL-10 ввиду частого рецидивирования ХП, что способствует преобразованию инфильтративных процессов в фибропластические, приводит к развитию почечных дисфункций и, в совокупности с другими факторами, может обусловить неадекватное реагирование при лечении естественными и преформированными физическими факторами с трансформацией хронического вяло текущего воспалительного процесса в активную стадию ХП, что нивелирует реабилитационный эффект СКЛ и ухудшит прогноз заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-лабораторная ремиссия, верифицированная на основании традиционного клинико-лабораторного обследования у детей, поступающих на санаторно-курортный этап реабилитации, к сожалению, зачастую является мнимой. Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии стойкой ремиссии более чем у половины обследованных детей. Изменение концентрации исследуемых цитокинов в моче подтверждает наличие у ряда больных с ХП состояния латентного воспалительного процесса (не выявляемого с помощью традиционных методов обследования) с сохраняющимся активным фиброгенезом, как основы дальнейшего прогрессирования дисфункции почек. К категориям риска могут быть отнесены пациенты с частотой обострений более двух раз год вне зависимости от продолжительности ХП, имеющих стойкие или транзиторные нарушения функции почек; наличие обструктивной уропатии и ПМР в анамнезе. Это диктует необходимость предварительного анализа клинико-иммунологических факторов, влияющих на безо-

пасность и эффективность санаторно-курортной реабилитации. Для данных больных должны быть разработаны персонализированные схемы СКЛ во избежание патологических бальнеореакций с последующим переходом стадии нестойкой ремиссии в нежелательное обострение, направленные на замедление темпов прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения и почечных дисфункций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Папаян АВ, Савенкова НД (ред.). *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 600 [Papaian AV, Savenkova ND (red.). *Clinicheskaia nefrologija detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlja vrachej*. Levsha, SPb., 2008; 600]
- Возианов АФ, Майданник ВГ, Бидный ВГ, Багдасарова ИВ. *Основы нефрологии детского возраста*. Книга плюс, К., 2002; 348 [Vozianov AF, Majdannik VG, Bidnyj VG, Bagdasarova IV. *Osnovy nefrologii detskogo vozrasta*. Kniga plus, K., 2002; 348]
- Утц ИА, Костина МЛ. Концепция хронической болезни почек и тубулоинтерстициальные нефропатии в педиатрической нефрологии. *Педиатрия* 2008; 87 (1): 146-149 [Utc IA, Kostina ML. Konceptija hronicheskoj bolezni pochek i tubulointersticijal'nye nefropatii v pediatricheskoj nefrologii. *Pediatrija* 2008; 87 (1): 146-149]
- Дранник ГН, Дрянская ВЕ, Гайсенюк ФЗ и др. Факторы межклеточной кооперации в иммуногенезе пиелонефрита. *Иммунология, аллергология, инфектология* 2013; 1: 13-19 [Drannik GN, Drijanskaja VE, Gajsenjuk FZ i dr. Faktory mezhkлеточноj kooperacii v immunogeneze pielonefrita. *Immunologija, Allergologija, Infektologija* 2013; 1: 13-19]
- Утц ИА, Захарова НБ, Костина МЛ. Современные аспекты межклеточных взаимодействий и их роль в генезе тубулоинтерстициальных нефропатий. *Саратовск науч-мед журн* 2007; 3 (3): 44-49 [Utc IA, Zaharova NB, Kostina ML. Sovremennye aspekty mezhkлеточnyh vzaimodejstvij i ih rol' v geneze tubulointersticijal'nyh nefropatij. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2007; 3 (3): 44-49]
- Морозов ДА, Моррисон ВВ, Морозова ОЛ и др. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовск науч-мед журн* 2011; 7 (1): 151-157 [Morozov DA, Morrison VV, Morozova OL i dr. Patogeneticheskie osnovy i sovremennye vozmozhnosti rannej diagnostiki nefroskleroza u detej s puzырno-mochetochnikovym refljuxsom. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2011; 7 (1): 151-157]
- Маянский АН. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы. *Цитокины и воспаление* 2003; 4: 3-9 [Majanskij AN. Citokiny i mediatornye funkcii urojepitelija v vospalitel'nyh reakcijah mochevyvodjashhej sistemy. *Citokiny i vospalenie* 2003; 4: 3-9]
- Кетлинский СА, Симбирцев АС. *Цитокины*. Фолиант, СПб., 2008; 552 [Ketlinskij SA, Simbircev AS. *Citokiny*. Foliant, SPb., 2008; 552]
- Паунова СС, Петричук СВ, Кучеренко АГ и др. Медиаторы воспаления и фиброгенеза у детей с инфекцией мочевой системы. *Педиатрия* 2008; 3: 34-37 [Paunova SS, Petrichuk SV, Kucherenko AG i dr. Mediatory vospaleniya i fibrogeneza u detej s infekciej mochevoj sistemy. *Pediatrija* 2008; 3: 34-37]
- Булатова АВ, Макарова ТП, Маянский АН. Диагностическая значимость цитокинового профиля мочи при хроническом пиелонефрите у детей. *Казанск мед журн* 2010; 91 (2): 228-232 [Bulatova AV, Makarova TP, Majanskij AN. Diagnosticheskaja znachimost' citokinovogo profilja mochi pri hronicheskom pielonefrite u detej. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2010; 91 (2): 228-232]
- Меркоданова ЮА, Утц ИА. Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей. *Саратовск науч-мед журн* 2011; 7 (4): 901-904. [Merkodanova JuA, Utc IA. Citokinovoj profil' mochi pri razlichnyh etiopatogeneticheskih variantah hronicheskoego pielonefrita u detej. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2011; 7 (4): 901-904.]
- Вафина РА, Сагитова ГР. Критерии диагностики рецидива хронического пиелонефрита у детей в амбулаторных условиях. *Фундаментальные исследования* 2014; 10(3): 478-481 [Vafina RA, Sagitova GR. Kriterii diagnostiki recidiva hronicheskoego pielonefrita u detej v ambulatornyh uslovijah. *Fundamental'nye issledovanija* 2014; 10 - 3: 478-481]
- Пономаренко ГН (ред.). *Физиотерапия: национальное руководство*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 864 [Ponomarenko GN (red.). *Fizioterapija: nacional'noe rukovodstvo*. GEOTAR-Media, M., 2009; 864]
- Неймарк АИ, Сульдина АП. Немедикаментозные методы в лечении хронического пиелонефрита. Опыт применения пеллоидотерапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2014; 3: 44-48 [Nejmark AI, Sul'dina AP. Nemedikamentoznye metody v lechenii hronicheskoego pielonefrita. Opyt primenenija peloidoterapii. *Fizioterapija, Bal'neologija i Reabilitacija* 2014; 3: 44-48]
- Хан МА, Новикова ЕВ. Восстановительное лечение детей с хроническим пиелонефритом. *Педиатрия* 2011; 90 (3): 128-131 [Han MA, Novikova EV. Vosstanovitel'noe lechenie detej s hronicheskim pielonefritom. *Pediatrija* 2011; 90 (3): 128-131]
- Морозова ОЛ, Морозов ДА, Захарова НБ. Причины и ключевые звенья патогенеза локального воспаления в мочевыводящих путях у детей с обструктивными уропатиями. *Педиатрия. Журн им. Г.Н. Сперанского* 2014; 93 (2): 117-123 [Morozova OL, Morozov DA, Zaharova NB. Prichiny i kljuchevye zven'ja patogeneza lokal'nogo vospaleniya v mochevyvodjashhih putjah u detej s obstruktivnymi uropatijami. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2014; 93 (2): 117-123]
- Хворостов ИН, Зоркин СН, Сминов ИЕ. Механизмы формирования и особенности диагностики обструктивных уропатий у детей. *Вопр соврем педиатр* 2005; 4 (1): 62-66 [Hvorostov IN, Zorkin SN, Sminov IE. Mehanizmy formirovanija i osobennosti diagnostiki obstruktivnyh uropatij u detej. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2005; 4 (1): 62-66]
- Глыбченко ПВ, Морозов ДА, Свистунов АА, Морозова ОЛ. Новые возможности диагностики и прогнозирования течения хронического обструктивного пиелонефрита у детей. *Цитокины и воспаление* 2009; 8 (3): 64-67 [Glybchenko PV, Morozov DA, Svistunov AA, Morozova OL. Novye vozmozhnosti diagnostiki i prognozirovanija techenija hronicheskoego obstruktivnogo pielonefrita u detej. *Citokiny i vospalenie* 2009; 8 (3): 64-67]
- Gewin L, Zent R. How does TGF- β mediate tubulointerstitial fibrosis? *Semin Nephrol* 2012 May; 32 (3): 228-235
- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214 (2): 199-210
- Honda E, Yoshida K, Munakata H. Transforming growth factor-beta upregulates the expression of integrin and related proteins in MRC-5 human myofibroblasts. *Tohoku J Exp Med* 2010 Apr; 220 (4): 319-327
- Tesmer LA, Lundy K, Sarkar S et al. Th17 cells in human disease. *Immunological Reviews* 2008; 223: 87-113
- Volpe E, Servant N, Zollinger R et al. A critical function for transforming growth factor beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human Th-17 responses. *Nature Immunology* 2008; 9: 650-657
- Stumhofer JS, Silver J, Hunter CA. Negative regulation of Th17 responses. *Semin Immunol* 2007; 13: 394-399
- Кологривова ИВ, Кологривова ЕН, Сусллова ТЕ. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа. *Бюл сибирск мед* 2011; 4: 93-99 [Kologrivova IV, Kologrivova EN, Suslova TE. Molekuljarnye aspekty funkcionirovanija T-helperov 17-go tipa. *Bjulleten' sibirskoj mediciny* 2011; 4: 93-99]
- O'Connor W, Zenewicz LA, Flavell RA. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nature Immunology* 2010; 11 (6): 471-476

27. Liang SC, Long AJ, Bennet F et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. *J Immunol* 2007; 179: 7791-7799
28. Wright JF, Guo Y, Quazi A et al. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 13447-13455
29. Iyoda M, Shibata T, Kawaguchi M et al. IL-17A and IL-17P stimulate chemokines via MAPK pathways (ERK 1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells: synergy with TNF- α and IL-1 β . *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298 (3): F779-F787
30. Вялкова АА, Зорин ИВ. Роль трансформирующего фактора роста- β в формировании и прогрессировании интерстициального фиброза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Бюл Оренбургск научн центра НрО РАН (электронный журнал <http://www.elmag/uran.ru>)* 2013; 4: 1-9 [Vjalkova AA, Zorin IV. Rol' transformirujushhego faktora rosta- β v formirovanii i progressirovanii intersticial'nogo fibroza u detej s puzyrno-mochetochnikovym refljksom. *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra Nro RAN (jelektronnyj zhurnal <http://www.elmag/uran.ru>)* 2013; 4: 1-9]
31. Паунова СС. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед наук, М., 2004; 44 [Paunova SS. Patogeneticheskie osnovy formirovanija refljks-nefropatii u detej: Avtoref. dis. ... d-ra med nauk, M., 2004; 44]
32. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A et al. Extracellular microenvironment and cytokine profile of the ureterovesical junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008 Aug; 180 (2): 694-700
33. Sadeghi-Bojd S, Kordi-Tamandani DM, Hashemi M. Effect of pro-inflammatory cytokine (IFN- γ +874, IL-18-137 G/C, -607 C/A) genes in relation to risk of vesico-ureteral reflux. *Ren Fail* 2014 Feb; 36 (1): 1-4
34. Şekerci ÇA, İşbilen B, İşman F et al. Urinary NGF, TGF- β 1, TIMP-2 and bladder wall thickness predict neurourological findings in children with myelodysplasia. *J Urol* 2014 Jan; 191 (1): 199-205
35. Yildiz B, Kural N, Colak O et al. IGF-1, IGFBP-3, VEGF and MMP-9 levels and their potential relationship with renal functions in patients with compensatory renal growth. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28 (2): 107-112
36. Chertin B, Farkas A, Puri P. Insulin-like growth factor-1 expression in reflux-nephropathy. *Pediatr Surg Int* 2004; 20 (1): 283-289
37. Rabkin R, Schaefer F. New concepts: growth hormone, insulin-like growth factor-I and the kidney. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14 (4): 270-276
38. Томилина НА, Багдасарян АР. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (3): 121-128 [Tomilina NA, Bagdasarjan AR. Mehanizmy nefroskleroza i farmakologicheskaja ingibicija vnutripochechnoj renin-angiotenzinovoj sistemy kak osnova nefroprotektivnoj strategii pri hronicheskikh zabolevanijah nativnyh poček i pochechnogo transplantata. *Nefrologija i dializ* 2004; 6 (3): 121-128]
39. Россоловский АН, Попков ВМ, Понукалин АН, и др. Клиническое значение экскреции инсулиноподобного фактора роста-1 с мочой у пациентов с нефролитиазом. *Курский науч-практ вестн «Человек и его здоровье»* 2010; 3: 121-127 [Rossolovskij AN, Popkov VM, Ponuskalin AN, i dr. Klinicheskoe znachenie jekskrecii insulinopodobnogo faktora rosta-1 s mochoj u pacientov s nefrolitiazom. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»* 2010; 3: 121-127]
40. Морозов ДА, Моррисон ВВ, Морозова ОЛ и др. Патогенетические основы и современные возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Саратовск науч-мед журн* 2011; 7 (1): 151-157 [Morozov DA, Morrison VV, Morozova OL i dr. Patogeneticheskie osnovy i sovremennye vozmozhnosti rannej diagnostiki nefroskleroza u detej s puzyrno-mochetochnikovym refljksom. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2011; 7 (1): 151-157]
41. Bartoli F, Gesualdo L, Niglio F et al. Xanthogranulomatous pyelonephritis is associated with higher tissue expression of monocyte chemotactic protein-1. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17 (5): 365-369
42. Tang J, Liu N, Zhuang S. Role of epidermal growth factor receptor in acute and chronic kidney injury. *Kidney Int* 2013; 83 (5): 804-810
43. Stangou M, Alexopoulos E, Papagianni A et al. Urinary levels of epidermal growth factor, interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 may act as predictor markers of renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology* 2009; 14 (6): 613-620
44. Stangou M, Papagianni A, Bantis C et al. Detection of multiple cytokines in the urine of patients with focal necrotising glomerulonephritis may predict short and long term outcome of renal function. *Cytokine* 2012; 57 (1): 120-126
45. Tang J, Liu N, Tolbert E et al. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury. *Am J Pathol* 2013; 183 (1): 160-172
46. Дранник ГМ (ред.). *Клиническая иммунология и аллергология: учеб. Здоровье, Киев, 2006; 888* [Drannik GM (red.). *Klinicheskaja immunologija i allergologija: uceb. Zdorov'ja, K., 2006; 888*]
47. Симбирцев АС. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма. *Цитокины и воспаление* 2002; 1: 8-11 [Simbircev AS. Citokinovaja sistema regulacii zashhitnyh reakcij organizma. *Citokiny i vospalenie* 2002; 1: 8-11]
48. Буряк ВН, Бабич ВЛ. Характер общей иммунологической резистентности у детей с хроническим необструктивным пиелонефритом. *Соврем педиатр* 2014; 2 (58): 111-115 [Burjak VN, Babich VL. Charakter obshhej immunologicheskoy rezistentnosti u detej s hronicheskim neobstruktivnym pielonefritom. *Sovremennaja pediatrija* 2014; 2 (58): 111-115]

Сведения об авторах:

Доц. Слободян Елена Иркиновна, канд. мед. наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 335-71; (978) 820-18-97; факс: (36569) 36700, e-mail: elenaslobod@gmail.com
Associate prof. Helen I. Slobodian, MD, PhD,
Affiliations: 295600, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33571 – office phone number; (978) 8201897; e-mail: elenaslobod@gmail.com

Проф. Каладзе Николай Николаевич, д-р мед наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 335-71; факс: +73-6569-36700

Prof. Nikolai N. Kaladze MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 295600 Russia Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33571

Говдалюк Александр Леонидович, канд. мед. наук
295600, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар
Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевско-
го Федерального государственного автономного образова-
тельного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И.
Вернадского», кафедра анестезиологии-реаниматологии и
скорой медицинской помощи. Тел.: (3652) 373-581, e-mail:
gal.simfi@yandex.ua

Alexander L. Govdalyuk MD, PhD

Affiliations: 295600, Russia Republic of Crimea, Simferopol,
Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsko-

go Federal state autonomic educational establishment of higher
education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Depart-
ment of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical
Care. Phone (3652) 373581. e-mail: gal.simfi@yandex.ua

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 10.03.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.

© А.Н.Куликов, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, С.В.Оковитый, Г.Т.Иванова, Д.Ю.Ивкин, А.С.Ивкина, Е.Н.Левыкина, М.И.Зарайский, А.А.Карпов, А.Г.Кучер, И.М.Зубина, О.В.Галкина, И.Г.Каюков, 2017
УДК [616.1-005.3-08 : 616.61]-092

*А.Н. Куликов¹, О.Н. Береснева², М.М. Парастаева², С.В. Оковитый⁴,
Г.Т. Иванова⁵, Д.Ю. Ивкин⁶, А.С. Ивкина⁶, Е.Н. Левыкина²,
М.И. Зарайский³, А.А. Карпов⁷, А.Г. Кучер², И.М. Зубина², О.В. Галкина²,
И.Г. Каюков²*

ВЛИЯНИЕ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИХ КРЫС С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹Отдел клинической физиологии и функциональной диагностики Научно-клинического исследовательского центра, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, ³кафедра клинической лабораторной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ⁴кафедра фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, ⁵лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, ⁶Центр экспериментальной фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, ⁷Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

*A.N. Kulikov¹, O.N. Beresneva², M.M. Parastaeva², S.V. Okovityi⁴,
G.T. Ivanova⁵, D.Yu. Ivkin⁶, A.S. Ivkina⁶, E.N. Levykina², M.I. Zaraiskii³,
A.A. Karpov⁷, A.G. Kucher², I.M. Zubina², O.V. Galkina², I.G. Kaiukov²*

INFLUENCE OF EMPAGLIFLOZIN ON THE KIDNEYS IN NORMOGLYCEMIC RATS WITH HEART FAILURE

¹Department of clinical physiology and functional diagnostics scientific and clinical research center, ²Scientific and research Institute of Nephrology research and clinical research center, ³Department of clinical laboratory diagnostics of the First St. Petersburg state medical University named after Acad. I. P. Pavlov, ⁴Department of pharmacology and clinical pharmacology, Saint-Petersburg state chemical-pharmaceutical Academy, ⁵Laboratory of clinical and experimental cardiology, Institute of Physiology. I. P. Pavlov Russian Academy of Sciences, ⁶Center for experimental pharmacology, Saint - Petersburg state chemical-pharmaceutical Academy, ⁷Federal medical research center named after V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить влияние ингибитора глюкозо-натриевого котранспортера SGLT-2 эмпаглифлозина на состояние почек у недиабетических крыс линии Wistar с экспериментальной сердечной недостаточностью. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) моделировали путем лигирования левой коронарной артерии. Первую группу составили 11 животных с ХСН, у которых проводили лечение эмпаглифлозином («Джардинс®», «Берингер Ингельхайм») внутрь в дозе 1 мг/кг в течении 1 мес. Во второй группе крыс с ХСН (n=10) препарат не назначали. У животных измеряли систолическое АД, частоту сердечных сокращений, мочевые концентрации и величины суточной экскреции глюкозы, альбумина, креатинина, мочевины и важнейших ионов. В образцах мочи также устанавливалась экспрессия микроРНК-21. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Назначение эмпаглифлозина приводило к нарастанию глюкозурии, альбуминурии и экспрессии микроРНК-21 в моче. Выведение неорганического фосфора под влиянием данного препарата уменьшалось. Уровни АД, частоты сердечных сокращений и экскреции веществ, включая натрий, под влиянием эмпаглифлозина существенно не менялись. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные позволяют полагать, что ингибиторы SGLT-2 могут оказывать определенное негативное непосредственное воздействие на состояние почек. Тем не менее, при сахарном диабете такие эффекты данных препаратов могут маскироваться мощными нефропротекторными влияниями, связанными со способностью ингибиторов SGLT-2 противодействовать гипергликемии и гломерулярной гиперfiltrации.

Ключевые слова: крысы, сердечная недостаточность, SGLT-2, эмпаглифлозин, почки.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate the effect of the sodium-glucose cotransporter SGLT-2 inhibitor - empagliflozin on the kidney in nondiabetic Wistar rats with experimental heart failure (HF). **MATERIAL AND METHODS.** Chronic heart failure (CHF) was induced by ligation the left coronary artery. Animals with CHF in the first group (n=11) received empagliflozin (Jardiance®, Boehringer Ingelheim) orally (1 mg / kg/day) for 1 month. In the second group of rats with CHF (n = 10) the drug is not administered. Systolic

blood pressure, heart rate, concentrations and daily urinary excretion of glucose, albumin, creatinine, urea and essential ions were measured. The relative level of microRNA-21 urinary expression was established. **RESULTS.** Empagliflozin administration led to an increase in glycosuria, albuminuria, and the expression of microRNA-21 in urine. However in this conditions inorganic phosphorus excretion decreased. Empagliflozin did not influence on blood pressure, heart rate or levels of investigated substances excretion including sodium. **CONCLUSION.** The findings suggest that the SGLT-2 inhibitors may have some negative direct effects on the kidneys. However, in diabetes, such effects of these drugs can be masked by powerful nephroprotective actions associated with the ability of SGLT-2 inhibitors to counteract hyperglycemia and glomerular hyperfiltration.

Key words: rats, heart failure, SGLT-2, empagliflozin, kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире насчитывается примерно 387 млн страдающих сахарным диабетом (СД). При этом заболеваемость и распространенность СД непрерывно увеличиваются на протяжении последних 20 лет [1]. Общеизвестно, что СД является тяжелым мультисистемным заболеванием, ассоциирующимся с наличием сердечно-сосудистых проявлений, в том числе поражений коронарных, цереброваскулярных и периферических артерий. Последнее во многом определяет летальность у больных с СД. Кроме того, при СД возникают тяжелые повреждения почек и мочевыводящих путей [2]. В Западной Европе и США примерно у 40% всех пациентов, требующих регулярной диализной терапии, причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) является СД [3]. В свою очередь, развитие ТПН определяется наличием при СД экстра- и интрааренального атеросклероза и диабет-ассоциированного повреждения клубочков (диабетическая нефропатия – ДН). Кроме того, в почках у больных с СД часто наблюдается выраженное интерстициальное воспаление [4]. Наконец, пациенты-диабетики составляют группу высокого риска в отношении контраст-индуцированного острого повреждения почек (КИ-ОПП). Они же часто страдают от бактериальных инфекций мочевых путей, иногда приводящих к поражениям почечной ткани как таковой [5].

Мультисистемность СД требует терапевтических подходов и лекарственных препаратов, способных оказывать плейотропные воздействия [6–8]. Например, желательны, чтобы антигипергликемические препараты оказывали прямое, кардио- и(или) нефропротекторное воздействия [9].

В настоящее время класс сахароснижающих средств непрерывно пополняется не только отдельными препаратами, но и целыми группами лекарств, зачастую обладающими принципиально новыми механизмами действия. Очень интересными в данном аспекте представляются конкурентные ингибиторы мембранного натрий/глюкозного котранспортера SGLT-2.

Несколько крупных рандомизированных ис-

следований, результаты которых суммированы в ряде недавних обзоров, дали важную информацию о последствиях применения ингибиторов SGLT-2 у пациентов с сахарным диабетом. В этих работах получены согласующиеся результаты, подтверждающие, что назначение ингибиторов SGLT-2 приводит к редукции гипергликемии, улучшает гликемический контроль, ассоциируется со снижением массы тела, вызванной нарастанием экскреции глюкозы, и уменьшением артериального давления. Такие эффекты имели место при использовании ингибиторов SGLT-2 как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими противогликемическими средствами [6–8, 10]. Отчетливое кардиопротективное действие ингибиторов SGLT-2 у больных с сахарным диабетом выражалось в снижении смертности от сердечно-сосудистых причин, числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и уменьшении общей смертности. В плане нефропротекции применение данных препаратов ассоциировалось с существенным снижением частоты развития новых случаев диабетической нефропатии или ухудшения течения уже существующей. Использование SGLT-2 противодействовало также достижению таких композитных конечных точек, как удвоение концентрации сывороточного креатинина, начало заместительной почечной терапии или смерть от почечных причин. Кроме того, результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что данные средства способны снижать степень гломерулярной гиперfiltrации, уменьшать альбуминурию и выраженность почечной гипертрофии и воспаления [6–10].

Имеющиеся данные не оставляют сомнений в том, что ингибиторы SGLT-2 обладают целым рядом позитивных плейотропных терапевтических эффектов, однако далеко не все вопросы относительно последствий их применения (в том числе в плане кардио- и, особенно, нефропротекции) остаются разрешенными. В частности, не известны многие конкретные механизмы воздействия этих средств на сердечно-сосудистую систему и

почки. Кроме того, большинство исследований, подтвердивших нефро- и кардиопротективное действия ингибиторов SGLT-2, выполнены на пациентах с сахарным диабетом или экспериментальных моделях данного заболевания. В такой ситуации нефро- и кардиопротективные эффекты данных препаратов могли быть следствием их метаболического (антигипергликемического) действия. Собственное же влияние ингибиторов SGLT-2 на сердечно-сосудистую систему и почки может оказаться замаскированным. В связи с этим мы предприняли настоящее исследование, в котором изучали потенциальные нефро- и кардиопротекторные эффекты ингибитора SGLT-2 эмпаглифлозина у крыс линии Wistar с экспериментальной сердечной недостаточностью. При этом данное сообщение посвящено, преимущественно, результатам воздействия эмпаглифлозина на состояние почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на взрослых крысах-самцах линии Wistar массой 190–210 г (n=21), разделенных с помощью рандомизации на две группы. Хроническую сердечную недостаточность (ХСН) моделировали путем перманентного лигирования левой коронарной артерии [11]. Первую группу (группа интервенции) составили 11 крыс, у которых моделировали ХСН, и через 1 мес после операции начинали лечение эмпаглифлозином («Джардинс®», «Берингер Ингельхайм») внутрь в дозе 1 мг/кг. Вторую группу (группа сравнения) составили 10 крыс с ХСН, не получавших лечения. Через 1 мес после операции оценивали эффективность модели эхокардиографическим методом, критериями успешности модели ХСН считали наличие участков истончения миокарда,

нарушений локальной и/или глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ).

Животные получали стандартный пищевой рацион (0,34% NaCl). Доступ к воде был свободным.

Через 1 мес после начала лечения эмпаглифлозином у бодрствующих крыс измеряли систолическое АД манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ENEMA» (Швеция). Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Каждому животному выполняли 4–5 замеров АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

На следующий день после измерения АД крыс помещали в метаболические клетки, в которых проводился сбор мочи в течение суток. Измерялся объем мочи (V) и с помощью стандартных лабораторных анализаторов определялись мочевые концентрации натрия (UNa), глюкозы (UGlu), кальция (UCa), магния (UMg), неорганического фосфора (UPi), альбумина (UA), мочевины (UUr) и креатинина (UCr). Рассчитывались величины суточной экскреции (UX₂₄, где X – концентрация соответствующего вещества) этих веществ.

В образцах мочи также устанавливалась экспрессия миРНК-21 при помощи реакции амплификации (RealTime PCR-протокол). Расчет проводился по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10. Результаты представлялись как медиана [интерквартильный размах]. Использованы тест Манна–Уитни и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Таблица

Показатели состояния почек у лабораторных животных

Показатели	n	CH+ЭМП (Me[IQR])	n	CH (Me[IQR])	p
V, мл/сут	11	4,0[3,2–5,6]	10	3,2[2,8–5,0]	0,291
UNa, ммоль/л	11	32,7[10,0–51,0]	10	10,0[10,0–48,9]	0,503
UCa, ммоль/л	11	2,76[1,24–4,74]	10	2,58[2,34–3,20]	0,999
UMg, ммоль/л	11	12,76[7,16–14,12]	10	13,1[12,12–13,44]	0,999
UPi, ммоль/л	11	59,5[44,5–96,0]	10	172,3[149,5–209,5]	0,0022
UCr, ммоль/л	11	17,65[12,6–23,85]	10	21,9[15,5–26,7]	0,275
UUr, ммоль/л	11	1337,5[877,0–1674,5]	10	1516,0[1426,5–1898,0]	0,149
UNa ₂₄ , мкмоль/сут	11	137,3[102,0–208,3]	10	64,1[28,1–190,0]	0,218
UCa ₂₄ , мкмоль/сут	11	10,4[6,6–17,1]	10	10,6[6,4–14,1]	0,597
UMg ₂₄ , мкмоль/сут	11	48,8[31,6–67,2]	10	41,3[34,9–66,1]	0,751
UPi ₂₄ , мкмоль/сут	11	285,6[211,2–374,4]	10	487,5[358,0–853,1]	0,0022
UCr ₂₄ , мкмоль/сут	11	71,0[52,5–89,8]	10	81,9[56,7–95,4]	0,805
UUr ₂₄ , мкмоль/сут	11	5752[4550–6199]	10	5988[3994–7116]	0,972

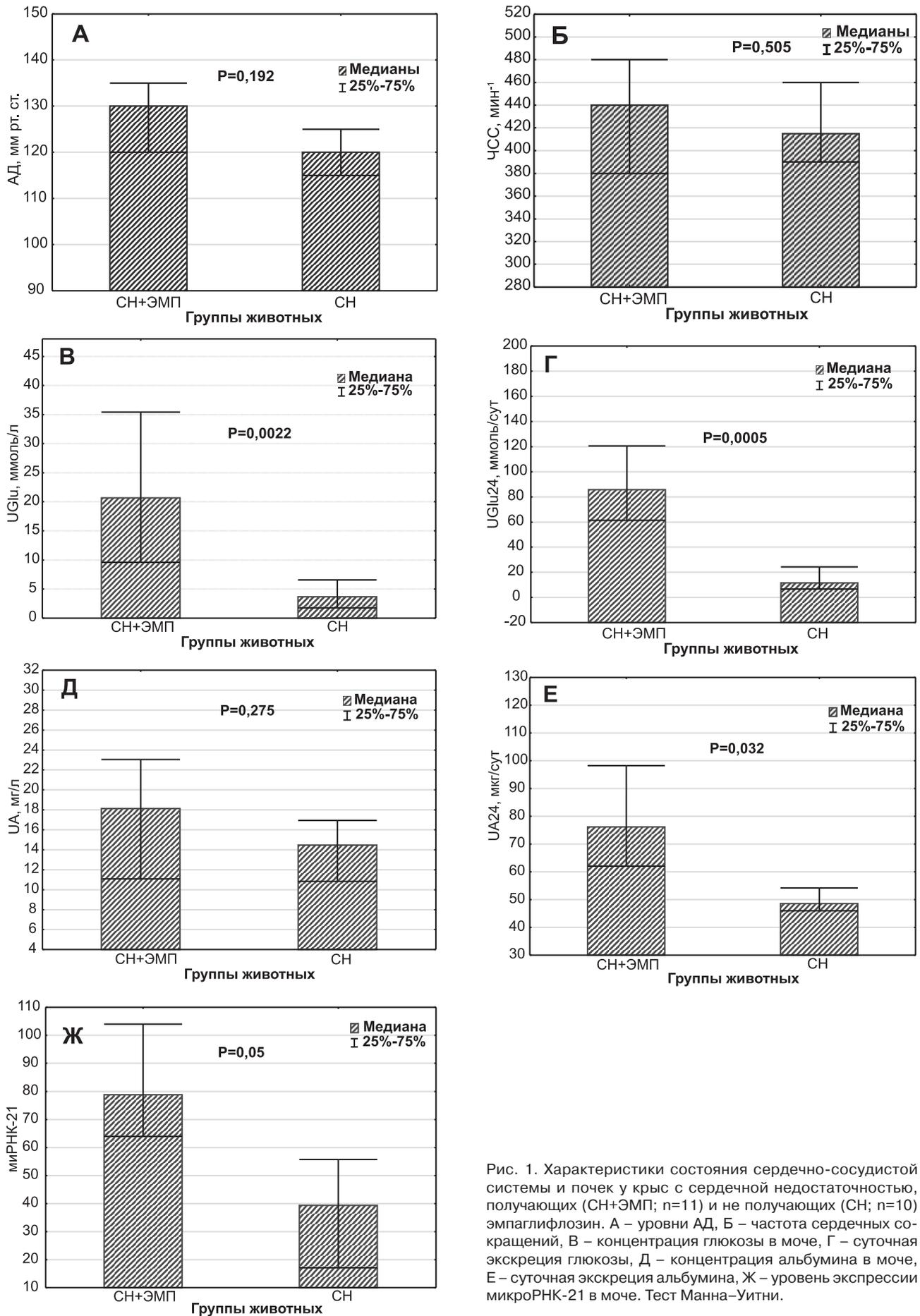


Рис. 1. Характеристики состояния сердечно-сосудистой системы и почек у крыс с сердечной недостаточностью, получающих (CH+ЭМП; n=11) и не получающих (CH; n=10) эмпаглифлозин. А – уровни АД, Б – частота сердечных сокращений, В – концентрация глюкозы в моче, Г – суточная экскреция глюкозы, Д – концентрация альбумина в моче, Е – суточная экскреция альбумина, Ж – уровень экспрессии микроРНК-21 в моче. Тест Манна–Уитни.

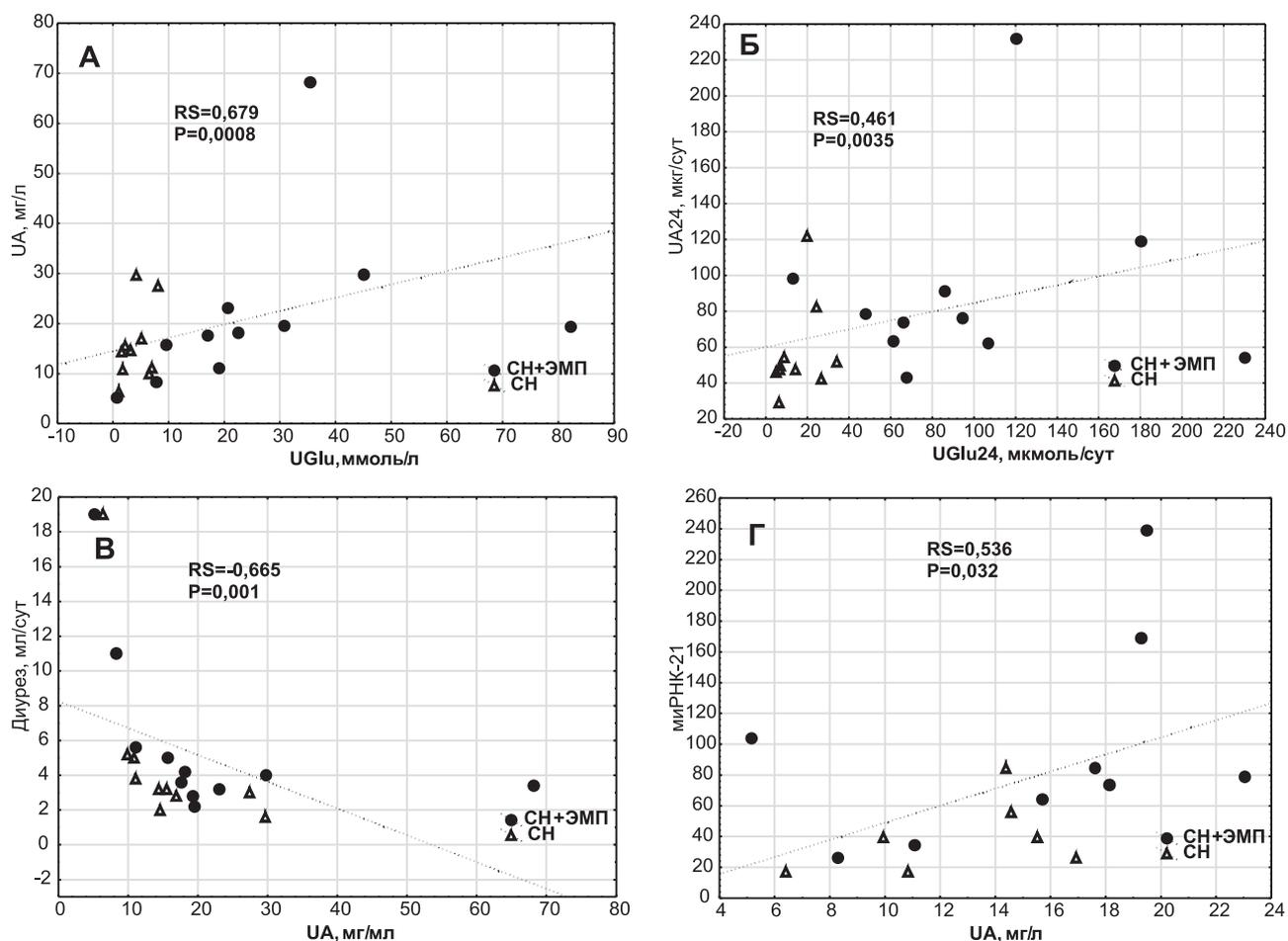


Рис. 2. Взаимосвязи между показателями состояния почек у крыс с сердечной недостаточностью, получающих и не получающих эмпаглифлозин (коэффициент ранговой корреляции Спирмена). А – взаимосвязь между концентрациями глюкозы (UGlu) и альбумина (UA) в моче, Б – взаимосвязь между суточной экскрецией глюкозы (UGlu24) и альбумина (UA24), В – взаимосвязь между концентрацией альбумина (UA) в моче и диурезом, Г – взаимосвязь между концентрацией альбумина (UA) в моче и экспрессией микроРНК-21 в моче.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Назначение эмпаглифлозина существенно не сказывалось на уровнях артериального давления (рис. 1А) или частоты сердечных сокращений (см. рис. 1Б).

При этом у крыс, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось закономерное нарастание концентрации глюкозы в моче (см. рис. 1В) и ее суточной экскреции (см. рис. 1Г).

Концентрация альбумина в моче у лабораторных животных сравниваемых групп значимо не различалась (см. рис. 1Д). Между тем, суточная экскреция этого белка у крыс группы интервенции оказалась значимо большей (см. рис. 1Е).

Уровень экспрессии миРНК-21 в моче у крыс, получавших эмпаглифлозин, также был выше, чем у животных, не получавших препарат (см. рис. 1Ж).

Назначение эмпаглифлозина не приводило к существенным изменениям экскреции большинства изученных веществ, включая характеристики почечного выведения натрия (таблица). Интерес-

но, однако, что и концентрация неорганического фосфора в моче и величина его суточной экскреции у крыс, получавших ингибитор SGLT-2, оказались значимо ниже, чем у животных группы сравнения (см. таблицу).

Концентрация глюкозы в моче прямо коррелировала с мочевиной концентрацией альбумина (рис. 2А). Аналогичная связь отмечена между величинами суточной экскреции этих веществ (см. рис. 2Б). Выявлены также обратная корреляция между концентрацией альбумина в моче и диурезом (см. рис. 2В) и прямая связь первого параметра с уровнем мочевиной экспрессии миРНК-21 (см. рис. 2Г).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у крыс, получавших эмпаглифлозин, наблюдалось закономерное нарастание концентрации глюкозы в моче (см. рис. 1В) и ее суточной экскреции (см. рис. 1Г). Такой эффект, очевидно, определяется механизмом действия данного препарата.

С другой стороны – при воздействии эмпаглифлозина мы не отмечали нарастания экскреции натрия (см. таблицу). Это может показаться несколько неожиданным. Переносчики SGLT-2 и SGLT-1 являются котранспортерами, участвующими в реабсорбции не только глюкозы, но и натрия (при стехиометрии 1:1; на одну молекулу глюкозы переносится 1 ион натрия). Поэтому подавление активности SGLT-2 за счет эмпаглифлозина должно снизить реабсорбцию натрия и, соответственно, увеличить его экскрецию. Такое, действительно, было показано в ряде экспериментальных [12] и клинических исследований [13]. Однако данный эффект отмечался только на ранних этапах применения эмпаглифлозина. С течением времени экскреция данного катиона при приеме и отсутствии приема ингибиторов SGLT-2 уравнивалась. В нашей работе экскреция натрия измерялась через 1 мес после начала терапии эмпаглифлозином, что, по-видимому, является достаточным сроком для нивелировки натрийуретического эффекта препарата. На наш взгляд, отмеченный выше феномен не выглядит чем-то удивительным. Объяснением всех этих данных может быть то, что почки (и организм в целом) стремятся не допустить неконтролируемых потерь натрия. Снижение реабсорбции данного катиона в одном месте (или за счет подавления одной транспортной системы, например, SGLT-2) приводит к реципрокному нарастанию его всасывания в других отделах почечных канальцев или за счет активации других транспортеров (в частности, NAPI-2a – см. ниже).

Суточная экскреция альбумина у крыс группы интервенции оказалась значимо больше, чем у животных, не получавших эмпаглифлозин (см. рис. 1Е). Эти данные, вообще говоря, противоречат результатам ряда клинических [14–17] и экспериментальных [18–21] исследований, в которых обычно наблюдали уменьшение альбуминурии. Антиальбуминурический эффект ингибиторов SGLT-2 при СД обычно связывают с их способностью уменьшать гломерулярную гиперфильтрацию, возникающую на ранних стадиях этого заболевания. Полагают, что при начальной гипергликемии возрастает фильтрационный заряд глюкозы (количество профильтровавшегося олигосахаридов). В свою очередь, это активирует систему ее реабсорбции (SGLT-2 и SGLT-1), что дополнительно может приводить и к развитию гипертрофии проксимальных канальцев. Однако нарастание реабсорбции глюкозы, как уже указывалось выше, неизбежно ассоциируется и с ростом обратного всасывания натрия. Все это уменьша-

ет доставку натрия, воды и, возможно, других веществ (хлора, калия) в нижележащие отделы нефрона, в том числе, к области плотного пятна (*macula densa*). В конечном итоге, это приводит к включению механизма канальце-клубочковой обратной связи и в данном случае преимущественной афферентной вазодилатации с последующим ростом гломерулярного кровотока, внутриклубочкового гидростатического давления и развитием гиперфильтрации («тубулярная» гипотеза развития гиперфильтрации при СД) [22,23]. Напротив, при применении ингибиторов SGLT-2 модифицируются патофизиологические процессы, согласующиеся с «тубулярной» гипотезой развития гиперфильтрации при СД. Эти препараты повышают поступление натрия к началу дистального извитого канальца, что вызывает усиление входа этого катиона в клетки плотного пятна с последующим усилением секреции АТФ и накоплением аденозина в интерстиции и экстрагломерулярных мезангиальных клетках, что в итоге обеспечивает констрикцию приносящей артериолы. Афферентная вазоконстрикция, в свою очередь, приводит к уменьшению интрагломерулярного давления, гиперфильтрации и повреждения почек [22, 23]. Изученные нами животные не страдали СД. Поэтому нет оснований ожидать у них и наличия каких-либо проявлений гломерулярной гиперфильтрации. В таком случае нефропротекторный эффект эмпаглифлозина, связанный с его возможным вмешательством во внутриклубочковую гемодинамику, едва ли возможен. С другой стороны – наши данные не исключают того, что данный ингибитор SGLT-2 может оказывать определенное неблагоприятное воздействие на почки, усиливая альбуминурию и, возможно, экспрессию микроРНК-21 (см. рис. 1Ж) – малой некодирующей регуляторной РНК, которая, по-видимому, является важным участником и свидетелем развития повреждений почек [24–27].

Причины, по которым ингибиторы SGLT-2 могут способствовать развитию альбуминурии у исследованных нами животных, не ясны. Мы склонны полагать, что альбуминурия в данном случае носит тубулярный характер и связана с изменениями химического состава содержимого проксимальных канальцев. Во всяком случае, у экспериментальных животных обнаружены значимые прямые связи между экскрецией глюкозы и альбумина (см. рис. 2А, Б).

У животных с СН, получавших эмпаглифлозин, отмечено снижение экскреции неорганического фосфора по сравнению с крысами, которым

данный препарат не назначался (см. таблицу). Насколько нам известно, гипофосфатурический эффект ингибиторов SGLT-2 никем ранее не описывался. Причины этого явления остаются неясными. Однако необходимо иметь в виду следующее. Около 80% профильтровавшегося фосфата в условиях его обычного поступления с пищей реабсорбируется в начале извитой части проксимального канальца, главным образом, юкстамедуллярных нефронов [28, 29]. Иными словами, реабсорбция большей части фосфата происходит там же, где и основной массы глюкозы.

Всасывание фосфата опосредуется натрий-зависимыми котранспортерами для неорганического фосфата (Pi), локализованными в мембранах щеточной каймы.

Идентифицировано три представителя семейства Na⁺-зависимых котранспортеров типа II, кодирующихся семейством генов SLC34 [29]. SLC34A1 (NAPI-IIa) экспрессируется, главным образом, в почках и ответствен примерно за 70–80% общей реабсорбции фосфата [30]. Другой представитель этого семейства – SLC34A3 (NAPI-IIc) также выявляется почти исключительно в почках [31]. SLC34A2 (NAPI-IIb) в основном экспрессируется в тонком кишечнике, а также других органах: яичках, легких, печени и лактирующих молочных железах [32].

В почках также выявлены натрий-зависимые транспортеры фосфата, относящиеся к семейству SLC20. PIT-2 (SLC20A2) локализован в мембранах щеточной каймы проксимальных канальцев, тогда как точное место расположения PIT-1 в почках неизвестно [33].

PIT-2 широко распространен в большинстве тканей. Его точная роль в ренальной реабсорбции фосфата в настоящее время не раскрыта. Однако у мышей с отсутствием обоих транспортеров NaPi-IIa и NaPi-IIc реабсорбция фосфата редуцируется более чем на 90%. Это может указывать на то, что вклад PIT-2 (и других возможных транспортеров фосфата) минимален [34].

Так или иначе, основные транспортеры для фосфата (NAPI-IIa) и глюкозы (SGLT-2) являются котранспортерами, участвующими в реабсорбции не только фосфора или глюкозы, но и натрия. Подавление активности SGLT-2 за счет эмпаглифлозина первоначально снижает и реабсорбцию натрия. Однако, как мы уже отмечали выше, такое нарастание экскреции натрия носит транзиторный характер [12, 13]. Это может быть связано с компенсаторной активацией других транспортеров, перемещающих натрий, в частности, NAPI-IIa. Конкретные меха-

низмы активации фосфат-натриевых котранспортеров в данной ситуации неизвестны.

Существуют исследования, выполненные в основном в 80–90-х годах прошлого века, результаты которых могут иметь косвенное отношение к последнему вопросу. В ряде работ было найдено, что у людей [35–37] или экспериментальных животных [38, 39] эугликемическая гиперинсулинемия ассоциируется с ограничением почечной экскреции фосфата. При этом, не исключено, что гиперинсулинемия подавляет секрецию паратгормона, за счет чего и достигается антифосфатурический эффект [36]. Следует, однако, иметь в виду, что снижение экскреции фосфора у людей, несмотря на уменьшение секреции паратгормона, в условиях гиперинсулинемии наблюдалось не всеми исследователями [40].

Инсулин, по-видимому, также может стимулировать 1 α ,25(OH)₂D₃ [41] – еще один фактор, способствующий усилению тубулярной реабсорбции фосфата [28]. Сведений о возможных ассоциациях между инсулином и FGF-23 в доступной литературе мы не обнаружили.

Не исключено, что инсулин способен и непосредственно стимулировать тубулярный транспорт как глюкозы [42], так и фосфата [43]. Возможно, эти эффекты сопрягаются через протеинкиназу Akt/PKB – один из ключевых ферментов в реализации действия инсулина на субцеллюлярном уровне [44]. Следует, правда, иметь в виду, что активация реабсорбции глюкозы через Akt2/PKB β показана для SGLT1 [42]. О таком эффекте в отношении SGLT2 неизвестно.

Так или иначе, имеющиеся данные свидетельствуют о возможной роли инсулина в сопряжении проксимальной реабсорбции глюкозы и фосфата. К сожалению, на основе этих сведений трудно объяснить антифосфатурический эффект эмпаглифлозина, поскольку, по крайней мере,

в одной работе зафиксировано снижение концентрации инсулина под влиянием данного препарата у предиабетических крыс линии SHRcp [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что назначение эмпаглифлозина в течение 1 мес недиабетическим крысам с экспериментальной сердечной недостаточностью приводит к нарастанию глюкозурии, альбуминурии и экспрессии микроРНК-21 в моче. Выведение неорганического фосфора под влиянием данного препарата уменьшалось. Полученные данные по-

зволяют полагать, что описанные в ряде исследований нефропротективные эффекты ингибиторов SGLT-2, скорее всего, являются непрямыми и, преимущественно, определяются способностью данных препаратов устранять гипергликемию и гломерулярную гиперфильтрацию при сахарном диабете. В то же время, нельзя исключить, что ингибиторы SGLT-2 могут оказывать определенное негативное непосредственное воздействие на состояние почек. Возможность таких эффектов, по-видимому, должна учитываться в клинической практике. Тем не менее, «почечные» последствия применения ингибиторов SGLT-2 и механизмы таких эффектов требуют дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aziz Z, Absetz P, Oldroyd J et al. A systematic review of real-world diabetes prevention programs: learnings from the last 15 years. *Implement Sci* 2015;10, article 172 doi: 10.1186/s13012-015-0354-6
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1): 67-77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu diabeticheskoy nefropatii. *Nefrologiya* 2015;19(1): 67-77]
3. Mima A. Diabetic nephropathy: protective factors and a new therapeutic paradigm. *J Diabetes Complications* 2013;27(5):526-530
4. Hoshino J, Mise K, Ueno T et al. A pathological scoring system to predict renal outcome in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2015;41(4-5):337-344
5. Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol* 2016; 2016:6232909
6. Tang SC, Chan GC, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Res*. 2016 May 31;5. pii: F1000 Faculty Rev-1044. doi: 10.12688/f1000research.7693.1
7. Vallianou NG, Geladari E, Kazazis CE. SGLT-2 inhibitors: Their pleiotropic properties. *Diabetes Metab Syndr* 2016; pii: S1871-4021(16)30226-0. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.003. [Epub ahead of print]
8. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2):215-225
9. Бабенко АЮ, Байрашева ВК. Диабетическая нефропатия. Зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии. *Мед совет* 2015; (7): 32-43 [Babenko AYU, Bajrasheva VK. Diabeticheskaya nefropatiya. Zavisit li renoprotekciya ot vybora saharosnizhayushchej terapii. *Medicinskij sovet* 2015; (7): 32-43]
10. Kalra S, Singh V, Nagrale D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review. *Adv Ther* 2016; 33(9): 1502-1518
11. Карпов АА, Ивкин ДЮ, Драчева АВ и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина* 2014; (3):32-48 [Karpov AA, Ivkin DYU, Dracheva AV i dr. Modelirovanie postinfarktnoj serdechnoj nedostatochnosti putem okklyuzii levoj koronarnoj arterii u krysa: tekhnika i metody morfofunkcional'noj ocenki. *Bio-medicina* 2014; (3):32-48]
12. Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):157-171
13. Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M et al. Pharmacodynamic effects of single and multiple doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2016; Sep 28. pii: S0149-2918(16)30716-0. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.09.001
14. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(3):403-411
15. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int* 2014; 85(4): 962-971
16. Barnett AH, Mithal A, Manassie J et al. EMPA-REG Renal Trial investigators Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5): 369-384
17. Yale JF, Bakris G, Cariou B et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(5): 463-473
18. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(1): 16-24
19. Vallon V, Richter K, Blantz RC et al. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12): 2569-2576
20. Terami N, Ogawa D, Tachibana H et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One* 2014; 9(6): e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777
21. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob/ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307(3): F317-F325
22. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. The renal hemodynamic effect of SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes. *Circulation* 2013:CIRCULATIONAHA. 113.005081
23. Takenaka T, Inoue T, Watanabe Y. How the kidney hyperfiltrates in diabetes: From molecules to hemodynamics. *World J Diabetes* 2015; 6(4): 576-582
24. Liu X, Hong Q, Wang Z et al. Transforming growth factor-β-sphingosine kinase 1/S1P signaling upregulates microRNA-21 to promote fibrosis in renal tubular epithelial cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016; 241(3): 265-272
25. Yang Y, Xiao L, Li J et al. Urine miRNAs: potential biomarkers for monitoring progression of early stages of diabetic nephropathy. *Med Hypotheses* 2013; 81(2):274-278
26. Смирнов АВ, Кучер АГ, Добронравов ВА и др. Диетарный соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику. *Нефрология* 2012; 16(4): 75-83 [Smirnov AV, Kucher AG, Dobronravov VA i dr. Dietarnyj soevyj protein zamedlyaet razvitie intersticial'nogo pochechnogo fibroza u krysa s odnostoronnej obstrukciej mochechnoj tehnika: vvedenie v nutritivnyu ehpi-genomiku. *Nefrologiya* 2012; 16(4): 75-83]
27. Смирнов АВ, Карунная АВ, Зарайский МИ и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями. *Нефрология* 2014; 18 (6): 59-63 [Smirnov AV, Karunnaya AV, Zarajskij MI i dr. Ehkspressiya mikroRNC-21 v moche u pacientov s nefropatiyami. *Nefrologiya* 2014; 18 (6): 59-63]
28. Wagner CA, Hernando N, Forster IC et al. The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflugers Arch* 2014; 466:139-153
29. Wagner CA, Rubio-Aliaga I, Biber J, Hernando N. Genetic diseases of renal phosphate handling. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl 4): iv45-54
30. Beck L, Karaplis AC, Amizuka N et al. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 5372-5377
31. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A et al. Growth-related renal

type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 2002;277:19665-19672

32. Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M et al. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:14564-14569

33. Villa-Bellosta R, Ravera S, Sorribas V et al. The Na⁺-Pi cotransporter PiT-2 (SLC20A2) is expressed in the apical membrane of rat renal proximal tubules and regulated by dietary Pi. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F691-F699

34. Segawa H, Onitsuka A, Furutani J et al. Npt2a and Npt2c in mice play distinct and synergistic roles in inorganic phosphate metabolism and skeletal development. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F671-F678

35. Raskin P, Pak CY. The effect of chronic insulin therapy on phosphate metabolism in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 21(1): 50-53

36. Shimamoto K, Higashiura K, Nakagawa M et al. Effects of hyperinsulinemia under the euglycemic condition on calcium and phosphate metabolism in non-obese normotensive subjects. *Tohoku J Exp Med* 1995;177(4):271-278

37. Ishimura E, Nishizawa Y, Emoto M et al. Effect of insulin on urinary phosphate excretion in type II diabetes mellitus with or without renal insufficiency. *Metabolism* 1996; 45(6):782-786

38. Guntupalli J, Rogers A, Bourke E. Effect of insulin on renal phosphorus handling in the rat: interaction with PTH and nicotinamide. *Am J Physiol* 1985; 249(4 Pt 2):F610-618

39. Guntupalli J, Allon M, Bourke E. Effects of physiologic hyperinsulinemia on renal phosphate handling in the rat: a role for calcium. *Miner Electrolyte Metab* 1989;15(6):338-345

40. Nowicki M, Kokot F, Surdacki A. The influence of hyperinsulinaemia on calcium-phosphate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(10):2566-2571

41. Ikeda K, Matsumoto T, Morita K et al. The role of insulin in the stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis by parathyroid hormone in rats. *Endocrinology* 1987;121(5):1721-1726

42. Kempe DS, Siraskar G, Fröhlich H et al. Regulation of renal tubular glucose reabsorption by Akt2/PKB β . *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298(5):F1113-F1117

43. Kempe DS, Ackermann TF, Boini KM et al. Akt2/PKB β -sensitive regulation of renal phosphate transport. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;200(1):75-85

44. Lizcano JM, Alessi DR. The insulin signalling pathway. *Curr Biol* 2002;12(7):R236-R238

Сведения об авторах:

Проф. Куликов Александр Николаевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, отдел клинической физиологии и функциональной диагностики, руководитель. Тел.: (812) 338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru
Prof. Aleksandr N. Kulikov MD, PhD, DMedSci.
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 6-8, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, Department of clinical physiology and functional diagnostics, head. Phone (812) 338-71-23; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

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, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru
Olga N. Beresneva – PhD, senior researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University

Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812)346-39-26; E-mail beresnevaolga@list.ru

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, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail parastaeva@list.ru

Marina M. Parastaeva – PhD, senior researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812)346-39-26; E-mail parastaeva@list.ru

Проф. Оковитый Сергей Владимирович
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14. «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, зав. кафедрой. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com
Prof. Sergey V. Okovityi MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit.A. Saint-Petersburg State chemical-pharmaceutical academy, department of pharmacology and clinical pharmacology, head. Phone (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru
Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher
Affiliations: 199034 Russia, St-Petersburg, Makarov emb. 6, Institute of Physiology named after I. P. Pavlov Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental and Clinical Cardiology. Phone: (812) 3280701, E-mail: tazhim@list.ru

Ивкин Дмитрий Юрьевич, канд. биол. наук
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия», Центр экспериментальной фармакологии, директор. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com.
Dmitry Y. Ivkin, PhD
Affiliations: 199034, Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit. A. St. Petersburg state chemical-pharmaceutical academy, Center of experimental pharmacology, director. Phone (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Ивкина Арина Сергеевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А. Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Центр экспериментальной фармакологии, лаборатория фармакологических исследований, науч. сотр. Тел.: (812) 234-13-29, e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com.ru
Arina S. Ivkina, researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, Prof. Popova st., 14, lit.A. St. Petersburg State chemical-pharmaceutical academy, Center of experimental pharmacology, pharmacological re-

search laboratory. Phone (812) 234-13-29, e-mail: arina.ivkina@pharminnotech.com.ru.

Левыкина Елена Николаевна, канд. хим. 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, науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-01, e-mail: levykina@mail.ru
Elena N. Levykina, PhD, researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812)3386901, e-mail: levykina@mail.ru

Проф. Зарайский Михаил Игоревич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, e-mail: mzaraiski@yandex.ru
Prof. Mikhail I. Zaraiski, MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6/8, build. 10, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of clinical laboratory diagnostics with a course of molecular medicine. Phone (812) 346-39-26, e-mail: mzaraiski@yandex.ru

Карпов Андрей Александрович
194156, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15. Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, мл. науч. сотр. Тел.: (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru.
Andrey A. Karpov
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, Parkhomenko st, 15. Federal medical research center. VA Almazov, junior researcher
Phone (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич
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, заместитель директора. Тел.: +7921 4211817, E-mail: prof.kucher@yandex.ru
Prof. Anatoly G. Kucher MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17,

build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, vice-director. Phone: +7921 4211817; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Зубина Ирина Михайловна, 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, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-01, e-mail: zubina@list.ru
Irina M. Zyubina, PhD, senior researcher
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis
Phone (812)3386901, e-mail: zubina@list.ru

Галкина Ольга Владимировна, 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, зав. лаб. Тел.: (812) 338-69-01, e-mail: ovgalkina@mail.ru
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L.Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis
Phone (812)3386901, e-mail: ovgalkina@mail.ru

Проф. Каюков Иван Глебович
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, заведующий. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru
Prof. Ivan G. Kayukov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, head. Phone (812) 346-39-26, E-mail: kvaka55@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.09.2016 г.
Принята в печать: 01.02.2017 г.

© О.С.Талалаева, Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, А.Ю.Жариков, 2017
УДК [616.61 – 08.322] - 092

О.С. Талалаева¹, Я.Ф. Зверев², В.М. Брюханов², А.Ю. Жариков²

ЗАВИСИМОСТЬ ПОЧЕЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ГИСТОХРОМА У КРЫС ОТ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ДОЗЫ

¹Кафедра патологической физиологии, ²кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

O.S. Talalaeva¹, Ia.F. Zverev², V.M. Bryukhanov², A.Iu. Zharikov²

DOSE-DEPENDENT HISTOCHROME EFFECTS OF KIDNEY IN RATS

¹Department of Pathophysiology Altay State Medical University of Ministry, ²Department of Pharmacology Altay State Medical University Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Гистохром – отечественный антиоксидантный препарат природного происхождения. Изучение фармакологической активности гистохрома показало, что препарат имеет широкий спектр дозозависимого действия. Целью настоящего исследования стало изучение характера изменения почечных эффектов у крыс при введении различных доз гистохрома. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проводилось на аутбредных крысах линии сток Вистар. Подопытной группе животных (n=15) в течение 10 дней подкожно вводили гистохром в дозе 1 мг/кг, а группе сравнения (n=20) – в дозе 10 мг/кг. Начиная с 3-х суток, каждые два дня наблюдения измерялись величина суточного мочеотделения, экскреции с мочой ионов Na⁺ и K⁺, экскреция креатинина, а также экскреция самого гистохрома. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При введении гистохрома в дозе 1 мг/кг регистрировалась тенденция к увеличению суточного мочеотделения. В группе сравнения усиление диуреза привело к пятикратному увеличению показателя на 7-е сутки. Динамика почечной экскреции креатинина на фоне применения 1 мг/кг гистохрома имела стабильный характер в течение всего опыта, тогда как десятикратное увеличение дозы сопровождалось достоверным ростом показателя. Натрийурез поступательно увеличивался, превышая исходные значения в 5 раз, в подопытной группе животных. В группе сравнения экскреция иона возрастала в 2 раза. Экскреции калия имела сходную динамику при использовании обеих доз гистохрома. В нативном виде гистохром в моче не определялся ни в одной из групп животных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты экспериментов показали, что характер изменения экскреторной функции почек зависит от дозы гистохрома и может быть обусловлен его метаболитами.

Ключевые слова: гистохром, экскреторная функция почек.

ABSTRACT

THE AIM. Histochochrome is a native antioxidant drug isolated from natural source. The study of pharmacological activity of histochochrome showed a wide spectrum of dose-range action. The aim of this study was to investigate the renal effects changes when administered various doses of histochochrome in rats. **MATERIALS AND METHODS.** The study was conducted on outbred stock Wistar rats. The test group of animals (n = 15) was administered subcutaneously histochochrome at a dose of 1 mg/kg for 10 days, and the control group (n = 20) was treatment of 10 mg/kg of the drug. Since 3-d day every two days of experiment were measured daily urine output, excretion of Na⁺ and K⁺, creatinine excretion, and excretion of histochochrome. **RESULTS.** The tendency of daily urination increase recorded at histochochrome administration at a dose of 1 mg/kg. In the comparison group increased diuresis led to a fivefold magnification of parameter on the 7th day. Dynamic renal creatinine excretion during treatment with 1 mg / kg histochochrome had a stable character throughout the experiment, while the ten-fold increase in dose was associated with a significant elevation of the factor. Natriuresis steadily increased, exceeding the initial value 5 times in under-test group of animals. In the comparison group the ion excretion increased by 2 times. Potassium excretion have similar dynamics using both histochochrome doses. The native form histochochrome was not detected in the urine in any of the animal groups. **CONCLUSION.** The experimental results showed that the behavior of the excretory renal function is histochochrome dose-dependent and may be due to its metabolites.

Key words: histochochrome, excretion function of kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Гистохром – известный отечественный лекарственный препарат природного происхождения. Согласно действующей регистрационной номенклатуре, он относится к группе антиоксидантных

средств [1–3]. Вместе с тем, экспериментальные наблюдения последних лет позволяют существенно расширить понимание особенностей фармакологической активности данного препарата. Так, в недавних опытах мы установили, что гистохром в дозе 10 мг/кг оказывает выраженный мочегонный эффект, механизм которого не поддается традиционному для классических диуретиков объясне-

Талалаева О.С. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Тел.: 8(3852) 26-08-29, 8-913-234-41-86, e-mail: talalaeva_olga@mail.ru

нию [4, 5]. Параллельно нами было обнаружено, что в той же дозе гистохром в опытах на крысах, вопреки имеющимся представлениям, обладает не анти-, а прооксидантной активностью. В то же время, при десятикратном снижении дозировки препарата наблюдался противоположный (и хорошо согласующийся с общепринятым мнением) эффект: подавление оксидативного стресса в крови подопытных животных [6, 7]. Таким образом, мы установили зависимость влияния испытуемого препарата на процесс свободно-радикального окисления от использованной дозы. В этой связи возник вопрос, не присутствует ли подобная зависимость при действии гистохрома на функцию почек? Изучение экскреторной способности почек крыс в условиях введения 1 и 10 мг/кг гистохрома стало целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в условиях хронического эксперимента на аутбредных крысах сток Вистар обоего пола в возрасте 2–3 мес и массой 200–300 г, выращенных в питомнике ГУ НИИ цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). За четыре недели до начала эксперимента животные помещались в индивидуальные клетки, приспособленные для сбора мочи, где находились в условиях стандартной лабораторной диеты, свободного потребления обычной питьевой воды, естественного освещения и температурного режима 18–22 °С. В течение указанного адаптационного периода осуществлялась оценка пригодности крыс для изучения влияния лекарственного средства на экскреторную функцию почек согласно отработанной в нашей лаборатории методике [8]. По итогам такой оценки в подопытную группу для непосредственного изучения влияния гистохрома на функцию почек в дозе 1 мг/кг было отобрано 15 крыс. Введение препарата осуществлялось ежедневно на протяжении 10 дней путем подкожных инъекций. Раствор для инъекций готовился разведением заводской лекарственной формы «Гистохром® раствор для внутривенного введения 1%» обычным физиологическим раствором с таким расчетом, чтобы вводимая доза содержалась в 1 мл. В процессе исследования в подопытной группе на 3-, 5-, 7-, 9-е и 11-е сутки периода наблюдения измерялись следующие показатели: величина суточного мочеотделения, экскреция с мочой ионов Na^+ и K^+ , экскреция креатинина, а также экскреция самого гистохрома. Экскрецию ионов Na^+ и K^+ оценивали методом пламенной фотометрии. Определение креатинина проводилось с исполь-

зованием реакции образования основания Шиффа, количество которого затем детектировалось фотометрическим способом [8]. Определение экскреции гистохрома с мочой проводилось при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе «Милихром-А02». Результаты влияния гистохрома на функцию почек в дозе 10 мг/кг были взяты из нашего предыдущего эксперимента [8]. В данном исследовании они служили объектом сравнения.

Эксперименты выполнены с соблюдением принципов и директив Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

При статистическом анализе данных использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью критерия Вилкоксона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные эксперименты показали, что, несмотря на длительное непрерывное введение гистохрома в дозе 1 мг/кг, прирост величины суточного мочеотделения проявлялся лишь в виде тенденции, превышая исходный уровень на 11–64% в отдельные дни наблюдения (табл. 1).

При этом все отмеченные изменения оказались недостоверными. В то же время, в группе сравнения, получавшей препарат в дозе 10 мг/кг, фиксировалось последовательное усиление диуреза, достигавшее своего максимума к 7-му дню введения, когда он превышал исходные значения почти в 5 раз. Диуретический эффект в этих условиях сохранялся даже через 1 сут после отмены препарата, превышая исходные значения более чем в 3,5 раза (табл. 2).

В отношении динамики почечной экскреции креатинина у животных, получавших гистохром в дозе 1 мг/кг, было установлено, что этот показатель также имел весьма стабильный характер в течение всего опыта. Как следует из табл. 1, фиксировались лишь небольшие колебания суточной элиминации креатинина, превышавшие исходные значения на 30%, которые не являлись статистически достоверными и что примерно соответствовало приросту суточного мочеотделения. У крыс группы сравнения в ходе эксперимента также

было зафиксировано увеличение экскреции креатинина, параллельное росту диуреза, однако это увеличение было намного более выраженным с пиком на седьмой день введения препарата, когда описываемый показатель превосходил исходный уровень в 5,6 раза (см. табл. 2).

Иная динамика была зафиксирована в отношении почечной экскреции ионов натрия и калия при введении гистохрома в дозе 1 мг/кг (см. табл. 1). В первую очередь это касается натрийуреза. На протяжении всего эксперимента происходило поступательное увеличение выделения с мочой ионов Na^+ , превосходившее к середине периода наблюдения исходный уровень в 2 раза, а к концу эксперимента – в 5 раз. Отметим, что в группе сравнения на фоне сходной динамики выделения натрия с мочой прирост абсолютных цифр экскреции иона был несколько ниже, превосходя исходные показатели к концу периода наблюдения лишь в 2 раза (см. табл. 2).

Относительно экскреции калия оказалось, что при использовании обеих доз гистохрома этот показатель проявил сходную динамику, которая характеризовалась увеличением выделения иона с мочой, превышавшим исходные цифры в 1,7–1,8 раза к окончанию обоих экспериментов.

При хроматографическом анализе мочи крыс обеих групп эхинохром в нативном виде обнаружен не был (на иллюстрациях не представлено).

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая влияние на экскреторную функцию почек крыс различных доз гистохрома, можно заметить как сходные, так и различающиеся эффекты, зависящие от используемой дозы препарата. Обращает на себя внимание, что диуретическое действие в обоих случаях развивалось параллельно с увеличением экскреции креатинина. Но если при применении дозы 1 мг/кг оба отмеченных показателя продемонстрировали лишь тенденцию к росту, доза 10 мг/кг обусловила существенный и примерно одинаковый прирост как суточного мочеотделения, так и выделения креатинина с мочой. Эта связь, на наш взгляд, имеет лишь одно объяснение: диуретический эффект гистохрома носит четкий дозозависимый характер и обеспечивается увеличением скорости клубочковой фильтрации. Такое действие может быть обусловлено влиянием гистохрома на гладкую мускулатуру почечных сосудов, большее расширение которых при увеличении дозы приводит к росту почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, что, в свою очередь, и результируется в развитии существенного диуретического эффекта. Эта возможность находит косвенное подтверждение в результатах, полученных S.R. Lee и соавт. Авторы исследования отмечают, что гистохром, не оказывая прямого вазодилатирующего действия, обладает антихолинэстеразной ак-

Таблица 1

Влияние гистохрома в дозе 1 мг/кг на экскреторную функцию почек у крыс (n=15)

Дни наблюдения	Показатель			
	Диурез, мл/сут	Экскреция креатинина, (ммоль/сут)	Экскреция Na^+ (мкмоль/сут)	Экскреция K^+ (мкмоль/сут)
Исходный уровень	3,6 ± 0,73	5,5 ± 0,77	38 ± 1,2	262 ± 32,7
3-и сутки	4,5±0,85	7,1±1,37	23±5,3	527±47,3*
5-е сутки	5,4±0,91	7,2±0,84	83±34,5	455±64,2*
7-е сутки	5,0±1,05	7,0±1,72	79±23,3	380±38,7*
9-е сутки	5,9±0,93	7,0±1,04	188±49,7*	450±46,5*
11-е сутки	4,0±0,70	6,9±0,83	195±45,9*	372±35,3*

Примечание. Здесь и в табл. 2: звездочками обозначены достоверные отличия от показателей исходного уровня ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние гистохрома в дозе 10 мг/кг на экскреторную функцию почек у крыс (n=20)

Дни наблюдения	Показатель			
	Диурез, мл/сут	Экскреция креатинина, (ммоль/сут)	Экскреция Na^+ (мкмоль/сут)	Экскреция K^+ (мкмоль/сут)
Исходный уровень	2,9±0,40	3,3±0,34	37,7±3,20	496±32,1
3-и сутки	6,1±1,03	2,3±0,28	31,4±2,93	464±65,5
5-е сутки	11,4±1,88	9,2±1,38	32,7±4,07	492±42,8
7-е сутки	15,2±2,05	18,6±2,24	45,4±4,27	571±53,6
9-е сутки	12,1±1,57	12,7±2,71	57,0±11,7	797±59,3
11-е сутки	11,6±1,50	10,8±1,91	74,5±12,62	870±66,3

тивностью и пролонгирует эффект ацетилхолина [10]. В то же время, известно, что ацетилхолин увеличивает кровоток благодаря продукции эпоксизайкозатриеновой кислоты эндотелием сосудов. Последняя, в свою очередь, вызывая гиперполяризацию мембран, снижает тонус гладкой мускулатуры сосудов [11]. Здесь интересно отметить, что гиперполяризующий эффект характерен и для эхинохрома А [12, 13]. Таким образом, логично предположить, что гистохром обладает непрямым вазодилатирующим действием, которое вносит свой вклад в реализацию диуретического действия препарата.

Относительно экскреции калия существенных различий в наших экспериментах выявлено не было. Этот факт указывает на то, что калийурез, возникающий в условиях длительного введения гистохрома, обусловлен угнетением его канальцевой реабсорбции. Очевидно, этот процесс оказался весьма чувствительным уже к воздействию дозы препарата 1 мг/кг, и ее увеличение не смогло обеспечить существенную прибавку калийуретического эффекта.

Касаясь влияния гистохрома на экскрецию натрия, отметим, что его усиление также обусловлено снижением канальцевой реабсорбции, что привело к развитию натрийуретического эффекта в обоих экспериментах. При этом было зафиксировано, что меньшая доза препарата вызывала более выраженное увеличение выделения этого иона с мочой. Не исключено, что такое парадоксальное, на первый взгляд, действие можно объяснить следующим образом. Установлено, что гистохром изменяет электрофизиологические свойства люминальной мембраны почечных канальцев, подавляя пассивный транспорт натрия из просвета канальца внутрь клетки и снижая, таким образом, концентрацию катионов, индуцирующих активность АТФ-Фаз, необходимую для последующего активного переноса иона через базальную мембрану канальца. В пользу такой возможности говорят литературные данные относительно АТФ-протекторного действия эхинохрома А [14]. Что же касается изменения пассивной проницаемости люминальной мембраны клетки канальца, она может изменяться в результате не так давно выявленного нами мембраностабилизирующего действия гистохрома [15]. Интересно, что в других наших экспериментах более выраженное антиоксидантное действие гистохрома также проявлялось в меньшей дозе [6]. Не исключено, что подобный эффект мы наблюдали и в отношении влияния различных доз гистохрома на экскрецию натрия.

Наконец, отсутствие нативного гистохрома в моче крыс, получавших препарат в дозах как 1 мг/кг, так и 10 мг/кг, дает право утверждать, что выявленные нами эффекты в отношении экскреторной функции почек обусловлены метаболитами препарата, которые определить не удалось. Вполне возможно, что различные метаболиты гистохрома, образующиеся в процессе биотрансформации у крыс, по-разному влияют на изученные параметры почечной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных экспериментов показали, что характер изменения экскреторной функции почек зависит от дозы гистохрома. Тенденция к увеличению суточного диуреза при введении 1 мг/кг препарата трансформировалась в достоверное увеличение показателя при десятикратном увеличении дозы. В обоих случаях диуретическое действие развивалось параллельно с увеличением экскреции креатинина. Вероятной причиной описанного явления может быть увеличение почечного кровотока вследствие возможного вазодилатирующего эффекта гистохрома. Изменение экскреции ионов, выявленной в эксперименте, вероятно, обусловлено угнетением канальцевой реабсорбции. При этом увеличение дозы препарата сопровождалось усилением эффекта. Отсутствие нативного гистохрома в моче позволяет предположить, что описанные эффекты обусловлены метаболитами препарата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=38019&t=
2. Мищенко НП, Федореев СА, Багирова ВЛ. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром. *Хим-фармацевт журн* 2003;37(1): 49-53 [Mishchenko NP, Fedoreev SA, Bagirova VL. Novy'i original'ny'i otechestvenny'i preparat gistokhrom. *Him.-farmatcevt. zhurn* 2003;37(1): 49-53].
3. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств, Москва, 2001, «Ремедиум», том 2, с.171 [Bol'shaia Rossiiskaiia enciclopediia lekarstvenny'kh sredstv, Moskva, 2001, «Remedium», tom 2, s.171]
4. Талалаева ОС, Жариков АЮ, Федореев СА и др. Влияние гистохрома на экскреторную функцию почек в эксперименте. *Бюлл сибирск мед* 2011; (5): 101-104 [Talalaeva OS, Zharikov AIU, Fedoreev SA i dr. Vliianie gistokhroma na e'kskre-tornuiu funkctiiu pochek v e'ksperimente. *Biull. sibirskoi' meditsiny'* 2011; (5): 101-104.]
5. Патент. № 2408367 РФ. Диуретическое средство / Лампатов ВВ, Жариков АЮ, Федореев СА, Мищенко НП; опубл. 10.01.2011 [Pat. № 2408367 RF. Diureticheskoe sredstvo / Lampatov VV, Zharikov Alu, Fedoreev SA, Mishchenko NP; opubl. 10.01.2011]
6. Талалаева ОС, Мищенко НП, Брюханов ВМ и др. Влияние гистохрома на процесс свободнорадикального окисления в эксперименте. *Бюлл СО РАМН* 2011;3(31):63-67 [Talalaeva OS, Mishchenko NP, Briuhanov VM i dr. Vliianie gistokhroma na pro-tcess svobodnoradikal'nogo okisleniia v

e'ksperimente. *Biull. SO RAMN* 2011;3(31):63-67]

7. Талалаева ОС. О взаимосвязи противовоспалительного и антиоксидантного эффектов гистохрома. *Вестн уральск мед акад науки* 2011; 3(1): 48 [Talalaeva OS. O vzaimosvazi protivovospalitel'nogo i antioksidantnogo e'f-fektov gistokhroma. *Vestneyk ural'skoi' meditsinskoi' akademicheskoi' nauki.* 2011; 3(1): 48]

8. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных. *Нефрология* 2009; 13(3): 52-62 [Briuhanov VM, Zverev IAF, Lampatov VV, Zharikov AIU. Metodicheskie podhody' k izucheniiu funktsii почек v e'ksperimente na zhivotny'kh. *Nefrologiia* 2009; 13(3): 52-62]

9. Хафизьянова РХ. *Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии.* Медицина, М., 2006; 373 с [Hafiz'ianova RKH. *Matematicheskaiia statistika v e'ksperimental'noi' i klini-cheskoi' farmakologii.* *Meditsina,* М., 2006; 373 s]

10. Lee SR, Pronto JR, Sarankhuu B-E et al. Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Pigment Echinochrome A from Sea Urchin *Scaphenus mirabilis.* *Mar Drugs* 2014;12:3560-3573. doi: 10.3390/MD12063560

11. Campbell WB, Fleming I. Epoxyeicosatrienoic acids and endothelium-dependent response. *PLUGERS Arch* 2010;459(6):881-95. doi: 10.1007/s00424-010-0804-6

12. Sedova K, Bernikova O, Azarov J et al. Effects of echinochrome on ventricular repolarization in acute ischemia. *J Electrocardiol* 2015;48(2):181-186. гиперполяризация

13. Мищенко НП, Федореев СА, Запара ТА и др. Влияние гистохрома и эноксипина на биофизические свойства электровозбудимых клеток. *Бюлл эксперим биол и мед* 2009;147(2):155-159 [Mishchenko NP, Fedoreev SA, Zapara TA i dr. Vliianie gistokhroma i e'moksipina na biofizicheskie svoi'stva e'lektrovozbudimy'kh cletok. *Biull. e'ksperim. biol. i med.* 2009;147(2):155-159]

14. Афанасьева ТА, Ласукова ТВ, Чернявский АМ. АТФ-сберегающий эффект гистохрома при острой ишемии миокарда больных ишемической болезнью сердца. *Бюлл эксперим биол и мед* 1997;124(12):669-671 [Afanas'eva TA, Lasukova TV, Cherniavskii' AM. ATF-sberegaiushchii' e'ffekt gis-tokhroma pri ostroi' ishemi' miokarda bol'ny'kh ishemicheskoi' bolezni'iu serdtca. *Biull. e'ksperim. biol. i med.* 1997;124(12):669-671]

15. Талалаева ОС, Зверев ЯФ, Замятина СВ, Брюханов ВМ и др. Влияние гистохрома на осмотическую резистентность эритроцитов в эксперименте in vitro in vivo. *Сиб мед журн* 2012;27(4):70-74 [Talalaeva OS, Zverev IAF, Zamiatina SV, Briuhanov V.M. i dr. Vliianie gisto-khroma na osmoticheskuiu rezistentnost' e'ritrotcitov v e'ksperimente in vitro in vivo. *Sib.med zhurnal* 2012;27(4):70-74]

Сведения об авторах:

Талалаева Ольга Сергеевна, канд. мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет (ГБОУ ВПО АГМУ Министерства

здравоохранения Российской Федерации), кафедра патологической физиологии. Тел.: 8(3852) 626-068, E-mail: talalaeva_olga@mail.ru

Olga S. Talalaeva MD, PhD.

Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin st., 40, Altay State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pathophysiology, Phone: 8(3852) 626-068, E-mail: talalaeva_olga@mail.ru

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет (ГБОУ ВПО АГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации) кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852) 241-859, E-mail: zver@asmu.ru

Prof. Yakov F. Zverev MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia, Barnaul, Lenin st., 40, Altay State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacology, Phone: 8 (3852) 241-859, E-mail: zver@asmu.ru

Проф. Брюханов Валерий Михайлович, д-р мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет (ГБОУ ВПО АГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра фармакологии. Тел.: 8 (3852) 241-859

Prof. Valeriy M. Bryukhanov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia, Barnaul, Lenin st., 40, Altay State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacology. Phone: 8 (3852) 241-859

Проф. Жариков Александр Юрьевич, д-р биол. наук 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет (ГБОУ ВПО АГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852) 241-859, E-mail: zharikov@agmu.ru

Prof. Aleksandr Yu. Zharikov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia, Barnaul, Lenin st., 40, Altay State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacology, Phone: 8(3852) 241-859, E-mail: zharikov@agmu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.04.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.

© Л.И.Руденко, М.М.Батюшин, А.Э.Мацониc, М.Ю.Каминский, Г.Л.Резникова, Ю.М.Макаренко, 2017
УДК 618.2 – 06 : 616.63 – 008.6

*Л.И. Руденко¹, М.М. Батюшин², А.Э. Мацониc⁴, М.Ю. Каминский³,
Г.Л. Резникова⁴, Ю.М. Макаренко⁴*

ПОСЛЕРОДОВОЙ АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

¹Отделение нефрологии, ²кафедра внутренних болезней № 2, ³кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии, Ростовский государственный медицинский университет, ⁴Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро»

*L.I. Rudenko¹, M.M. Batiushin², A.E. Matcionis⁴, M.Yu. Kaminskii³,
G.L. Reznikova⁴, Yu.M. Makarenko⁴*

POSTPARTUM ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME. CLINICAL OBSERVATIONS AND HISTOLOGICAL FEATURES

¹Department of Nephrology, ²Department of internal diseases № 2, ³Department of anesthesiology and reanimatology with the course of toxicology Rostov state medical University, ⁴Rostov region Pathoanatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Описаны два клинических наблюдения атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) у пациенток во II и III триместрах беременностей. Представленные случаи характеризуют тяжелое течение аГУСа, которые, несмотря на своевременную диагностику, раннее начало терапии, имели неблагоприятный клинический исход. Впервые в отечественной литературе описаны морфологические изменения ткани почек по результатам гистологического исследования аутопсийного материала, полученного у пациенток с аГУС.

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, беременность-ассоциированный атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия.

ABSTRACT

Described two clinical observations of atypical hemolytic-uremic syndrome (AHUS) in patients in the second and third trimesters of pregnancy. Presented cases characterize severe course of AHUS that despite timely diagnostics, early initiation of therapy had an adverse clinical outcome. For the first time in Russian literature described the morphological changes of renal tissue by results of histological studies of autopsy material obtained from patients with AHUS.

Key words: atypical hemolytic uremic syndrome, pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy.

ВСТУПЛЕНИЕ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкое жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острым почечным повреждением, не связанным с инфицированием кишечной палочкой. На долю аГУС приходится до 10% всех случаев гемолитико-уремического синдрома [1]. аГУС у

беременных женщин и пациенток в послеродовом периоде (так называемый «беременность-ассоциированный» или «акушерский» аГУС) регистрируются в 10–15% всех случаев аГУС [2] и связан с неблагоприятным клиническим прогнозом [3].

аГУС относится к группе тромботических микроангиопатий (ТМА), для которых характерно повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с генерализованным тромбообразованием, что приводит к ишемии внутренних органов. В основе развития аГУСа лежит нерегулируемая активация альтернативного пути ком-

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 918-501-88-01, e-mail: batjushin-m@rambler.ru

племента, обусловленная мутацией генов complement factor H (CFH), complement factor I (CFI), membrane cofactor protein (MCP) или complement C3 [4].

Почки особенно уязвимы к комплемент-опосредованному воспалительному повреждению, происходящему в результате отложения циркулирующих фрагментов комплемента вдоль клубочковых капилляров и на эндотелии артериол и влияния местных факторов воспаления. Кроме того, помимо почечных проявлений аГУС, у пациентов развиваются экстраренальные признаки заболевания, включая вовлечение дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и др. [5] Полиорганное поражение обусловлено утолщением артериол и капилляров с отеком и отслоением эндотелия, субэндотелиальным накоплением белков и клеток [6].

Помимо аГУС, к числу ТМА также относится типичный ГУС, связанный с Шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli*, тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), обусловленная дефицитом ADAMTS-13, HELLP-синдромом, являющимися тяжелым осложнением гестоза.

Длительное время основным методом лечения являлась плазматерапия, позволяющая вводить нормальные CFH, CFI, C3 и др., на сегодняшний день перспективным является введение человеческих моноклональных антител к C5-комплемента [7].

Приводим клинические наблюдения развития аГУС у двух пациенток в послеродовом периоде, завершившиеся их гибелью.

Клинический случай 1.

Пациентка П., 30 лет, поступила 4 июля 2014 года в МБУЗ ГБСМП №2 г. Ростова-на-Дону. В анамнезе – нейросенсорная тугоухость, артериальная гипертензия, тубулоинтерстициальный нефрит, ранее при первой беременности гибель младенца от асфиксии на 3-и сутки после самостоятельных преждевременных родов в сроке 35 нед.

При настоящей беременности в сроке 21 нед появилась угроза прерывания беременности, выявлено многоводие, плацентарная недостаточность, тяжелый гипертонический синдром, сочетанный гестоз 2-й половины беременности тяжелой степени. В сроке 33 нед беременности в связи с развившимся острым почечным повреждением 3 июля 2014 года пациентке выполнено кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

Объективно на момент поступления: пациентка активных жалоб не предъявляла, находилась

в ясном сознании, контакт затруднен в связи с нейросенсорной тугоухостью. При осмотре кожные покровы бледные, периферических отеков нет, артериальное давление (АД) 190/100 мм рт. ст., со стороны органов дыхания, желудочно-кишечного тракта без патологических изменений, снижен темп диуреза до 20 мл/ч. Лабораторно – в общем анализе крови (ОАК) лейкоцитоз (лейкоциты $20 \times 10^9/\text{л}$, палочко-ядерный сдвиг до 29%), анемия (эритроциты $2,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 81 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $48 \times 10^9/\text{л}$); по данным биохимического исследования крови азотемия (мочевина – 20,6 ммоль/л, креатинин – 338 мкмоль/л), гипопротейнемия (общий белок 45 г/л), АСТ 67 ЕД/л, АЛТ 34 ЕД/л; в коагулограмме – нормокоагуляция; по данным общего анализа мочи (ОАМ) – протеинурия до 1 г/л, эритроцитурия до 10 в поле зрения. Инструментально: при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства паренхима почек до 20 мм, повышенной эхогенности; при эхокардиографии (ЭхоКГ) – перикардит, определяется до 200 мл жидкости в перикарде; при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) – патологии не выявлено.

За первые сутки на фоне проводимой инфузионной терапии кристаллоидными растворами, 10% альбумином, без стимуляции салуретиками диурез увеличился и составил 3300 мл. Также пациентке проводилась антибактериальная, гипотензивная, седативная терапия, выполнялись трансфузии тромбоцитарного концентрата, свежезамороженной плазмы, эритроцитсодержащие среды. Отмечалась положительная динамика в виде тенденции к нормализации артериального давления (140/90 мм рт. ст.), в биохимических анализах крови – уменьшение азотемии, увеличение уровня общего белка, однако, по данным ОАК, отмечалось прогрессирование анемии – гемоглобин до 66 г/л, при этом развитие гемолиза, формирование патологические форм эритроцитов не было обнаружено.

Через двое суток после поступления 6 июля 2014 года пациентка предъявляла жалобы на резко выраженное головокружение, развивается гипертонический криз с подъемом АД до 205/110 мм рт. ст., происходит угнетение сознания, вплоть до комы с нарушением дыхания, что требует проведения респираторной поддержки, регистрируется анизокория D<S.

При компьютерной томографии (КТ) головного мозга в левой височной области определяется гиподенсивная зона размером 22×5 мм и подобная

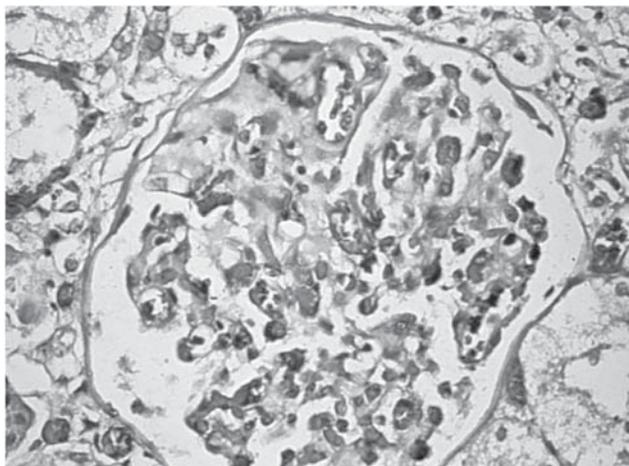


Рис. 1. Почка. Клубочек увеличен, капилляры растянуты клетками крови и тромбами, в капиллярах клубочка некроз эндотелия сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

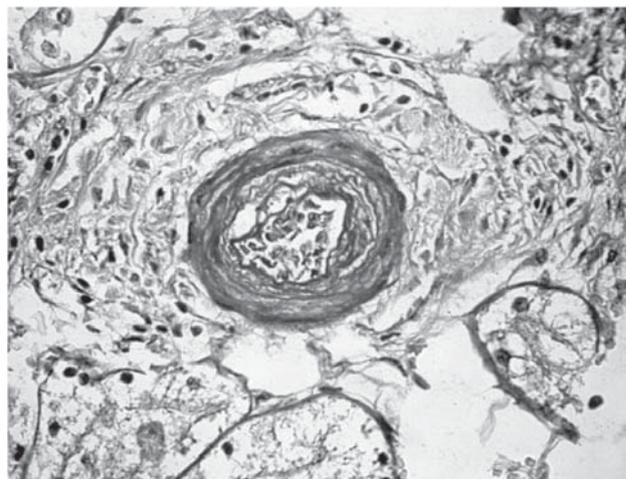


Рис. 2. Почка. Просвет междольковой артерии частично закрыт. Утолщение стенки сосуда в большей степени за счет интимы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

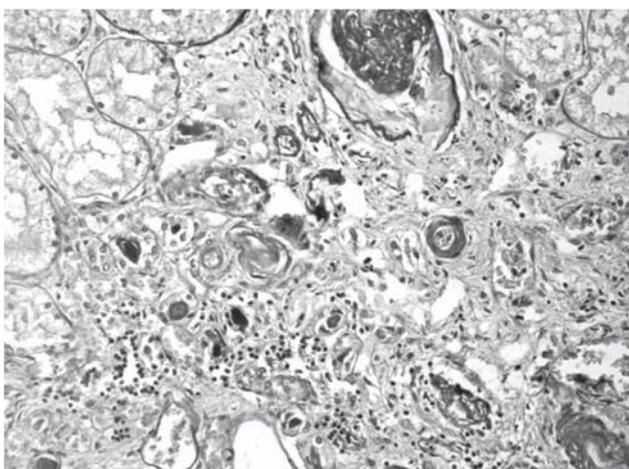


Рис. 3. Почка. Тромбоз капилляров клубочка, тромбы в просвете мелких артерий, ремоделирование стенок артерий с фенестрацией и утолщением интимы, выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

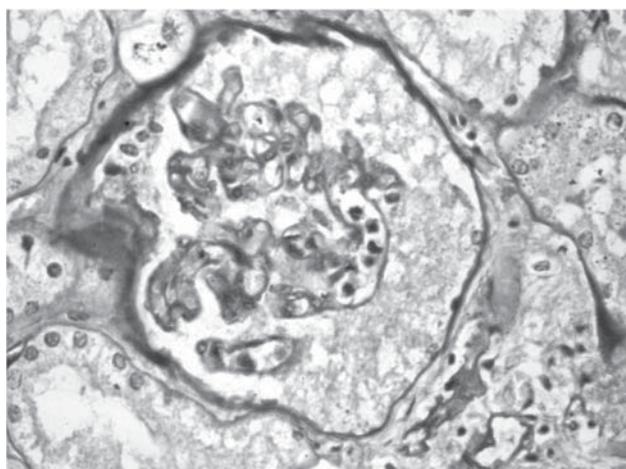


Рис. 4. Почка. Коллапс капиллярных петель клубочка с экссудацией в просвет капсулы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600.

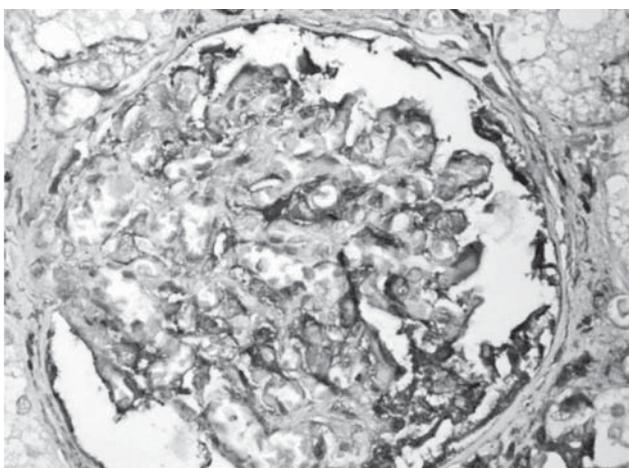


Рис. 5. Почка. Отложение C3-комплемента в мезангиуме, эндотелии капилляров и в просвете капсулы Шумляцкого. Иммуногистохимическая реакция против C3-комплемента. Ув. 400.

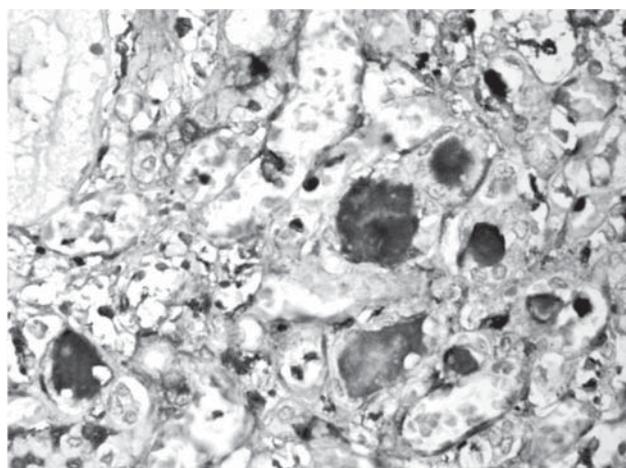


Рис. 6. Почка. Отложение C3-комплемента в просвете канальцев. Иммуногистохимическая реакция против C3-комплемента. Ув. 400.

зона $9 \times 14 \times 6$ мм в мосту слева – выявлено острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу в вертебробазилярном бассейне левой средней мозговой артерии (СМА). По результатам экстракраниальной доплерографии (ЭКДГ) определяется выраженный ангиоспазм артерий головного мозга на фоне компрессии обеих позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков. По лабораторным данным—сохраняется тромбоцитопения, анемия, патологических форм эритроцитов не обнаружено, гемолиза нет; определен уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), составляющий 620,5 ЕД/л. 7 июля 2014 года консилиум предполагает наличие у пациентки тромботической микроангиопатии (ТМА), аГУС.

На фоне проводимой терапии поддерживался адекватный диурез, отмечалась тенденция в снижении показателей азотемии (креатинин 162 мкмоль/л), улучшались параметры гемоглобина 92 г/л и эритроцитов, увеличивалось количество тромбоцитов до 156×10^9 /л (на фоне трансфузии компонентов крови). Однако сохранялось нарушение сознания на уровне комы 2 (4–5 баллов по шкале ком Глазго), стал нарастать уровень ЛДГ до 1020,5 ЕД/л. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной 9 июля 2014 года, патологические изменения вещества головного мозга не выявлены. Предположено, что определенный вклад в развитии коматозного состояния у данной пациентки принадлежит проводимой терапией магnezией (магний 0,72–1,2 мкмоль/л) либо тяжелым течением гестоза, и 10 июля 2014 года принято решение о проведении продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ).

На фоне проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) отмечается положительная динамика со стороны сознания пациентки – оглушение сознания (13–14 баллов по шкале ком Глазго). Однако в связи с периодически появляющимися тонико-клоническими судорогами было принято решение о необходимости проведения глубокой седации. Учитывая анамнез заболевания, ОПП, наличие тромбоцитопении, анемии, повышенного уровня ЛДГ, предположенное развитие у больной ТМА с поражением почек и головного мозга, помимо антигипертензивной, антибактериальной терапии, медикаментозной седации, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ЗПТ, проводятся ежедневные трансфузии свежезамороженной плазмы.

16 июля 2014 года продолжается ИВЛ, вне седации уровень сознания – сопор (12 баллов по

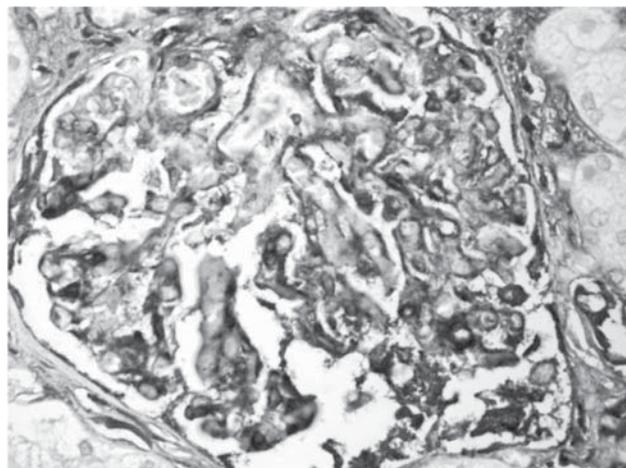


Рис. 7. Почка. Массивные отложения фибриногена в стенке капилляров и мезангиуме. Иммуногистохимическая реакция против фибриногена. Ув. 400.

шкале ком Глазго), сохраняется судорожный синдром, тем не менее, гемодинамически пациентка стабильна, диурез адекватен водной нагрузке. Лабораторно отмечалась положительная динамика в виде некоторого повышения уровня эритроцитов (эритроциты $2,63 \times 10^{12}$ /л), существенного увеличения уровня тромбоцитов (тромбоциты 200×10^9 /л). По данным коагулограммы – повышение маркеров тромбинемии (РФМК – 6 мкг/л, D-dimer – 1252 нг/мл) и значительное снижение антитромбина III – 28%.

По данным биохимического исследования крови по-прежнему сохранялся высоким уровень ЛДГ – 860 ЕД/л, креатинин – 216 мкмоль/л, С-реактивный белок – 115,6 мг/л. Тогда же получены результаты исследования уровня антител к фактору Н, составляющие 102% от уровня антител к фактору Н в контрольной сыворотке, и активности металлопротеиназы ADAMTS-13 в плазме пациентки – 25% от уровня активности ADAMTS-13 в контрольной плазме, по данным генетического исследования выявлена генетическая тромбофилия (мутация в генах FGB и PAI-1).

19 июля 2014 года развилась клиническая картина кишечного кровотечения, в связи с чем выполнены ФГДС, видеокколоноскопия (ВКС). Так как источник кровотечения не удалось установить, пациентке была выполнена лапаротомия, обнаружено кровотечение из дивертикуля Меккеля, выполнена резекция дивертикула, наложен анастомоз. Несмотря на проводимые трансфузионные, гемостатические мероприятия, рецидивируют кровотечения из ЖКТ. При этом у пациентки снизился диурез, появился отечный синдром, стали нарастать показатели азотемии, прогрессировал метаболический ацидоз, что потребовало возобновления ЗПТ.

23 июля 2014 года – рецидив массивного кровотечения из просвета ЖКТ, при ВКС выявлены кровоточащие эрозии в просвете толстой кишки, кровотечение было остановлено эндоскопически.

26 июля 2014 года, рецидив массивного кровотечения, однако источник кровотечения, по данным ФГДС, ВКС, не установлен, в связи с чем экстренно выполнена релапаротомия, произведена резекция подвздошной кишки с анастомозом. Послеоперационный период протекал крайне тяжело с рецидивами кровотечений из ЖКТ, при выполненных ФГДС и ВКС констатировано диффузное эрозивное поражение слизистой оболочки ЖКТ. Продолжены ЗПТ, трансфузия компонентов крови, гемостатическая терапия, однако состояние пациентки ухудшалось: усугублялось нарушение сознания, прогрессировала дыхательная, сердечно-сосудистая и почечная недостаточность, нарастали воспалительные изменения в ОАК.

7 августа 2014 года развилась клиника несостоятельности энтероэнтероанастомоза, по поводу чего пациентка экстренно оперирована, при релапаротомии выявлена несостоятельность анастомоза, диагностирован разлитой каловый перитонит, толстокишечное кровотечение, выполнены правосторонняя гемиколэктомия, илеостомия. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, на фоне рецидивирующих кровотечений, прогрессирования септического процесса и полиорганной недостаточности 9 августа 2014 года констатирована смерть.

Анализ гистологического материала позволил выявить наличие ТМА, для которой характерны отек и отслойка эндотелия сосудов, увеличение субэндотелиального пространства с формированием в нем аморфного материала и окклюзией просвета сосудов тромбами, содержащими тромбоциты и фибрин (рис. 1–6).

В капиллярах клубочков множественные зоны повреждения эндотелия в виде отека эндотелия, множественные тромбы и сладжи эритроцитов. В прилегающей строме кровоизлияния, почечные канальцы с выраженными дистрофическими изменениями, зонами некрозов.

Клинический случай 2.

Пациентка К., 35 лет, поступила 11 февраля 2016 года в АРО ГБУ РО ОКБ №2.

В анамнезе – одни роды в срок, данная беременность протекала на фоне гестоза с повышением АД до 140/100 мм рт. ст.

2 февраля 2016 года в сроке 28 нед беременности пациентка была доставлена скорой помощью

по месту жительства с жалобами на кровянистые выделения из половых путей (продолжающиеся около 50 мин), головную боль, повышение АД до 140/100 мм рт. ст., отеки нижних конечностей (в течение последней недели). Учитывая данные осмотра, продолжающееся кровотечение, наличие признаков нежизнеспособности плода, консилиумом было принято решение об экстренном родоразрешении путем выполнения кесарева сечения. Интраоперационно отмечался подъем АД до 200/100 мм рт. ст., кровопотеря до 2000 мл, зарегистрирована тотальная отслойка плаценты, антенатальная гибель плода. За время наблюдения состояние пациентки ухудшалось, расценивалось как крайне тяжелое, отмечалась анурия, нарастали водно-электролитные нарушения, дыхательная недостаточность, появились признаки отека мозга.

Пациентка была консультирована по линии санитарной авиации врачами ГБУ РО ОКБ №2, транспортирована в МБУЗ ГБСМП №2 для проведения заместительной почечной терапии. На момент осмотра состояние пациентки крайне тяжелое, уровень сознания без медицинской седации – оглушение. Отмечалась кровоточивость в постинъекционных местах. Тоны сердца ритмичные, приглушены, АД до 160/100 мм рт. ст., тахикардия – частота сердечных сокращений (ЧСС 100 ударов в 1 мин). Самостоятельное дыхание неэффективно, проводилась респираторная поддержка. Живот при пальпации вздут, перистальтика не выслушивалась. Мочеотделение по уретральном катетеру, сохранялась анурия. Лабораторно при поступлении в ОАК лейкоцитоз (лейкоциты $24,6 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерный сдвиг до 90%), анемия (эритроциты $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 83 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $136 \times 10^9/\text{л}$).

3 февраля 2016 года усугубились анемия (эритроциты $2,2 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 64 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $67 \times 10^9/\text{л}$); по данным биохимии крови азотемия (мочевина – 11,8 ммоль/л, креатинин – 346 мкмоль/л), гипопропротеинемия (общий белок 49 г/л), повышение уровня печеночных ферментов (АСТ 329 ЕД/л, АЛТ 173 ЕД/л), резкое увеличение ЛДГ до 11360 ЕД/л.

Пациентке проводилась заместительная почечная терапия в объеме вено-венозной гемодиализации, за весь период лечения пациентке было выполнено шесть операций гемодиализации, по 24 ч каждая с объемом замещения от 50 до 70 л/сут.

4 февраля 2016 года лабораторно отмечалась положительная динамика в виде нарастания числа эритроцитов до $3,52 \times 10^{12}/\text{л}$, увеличения гемогло-

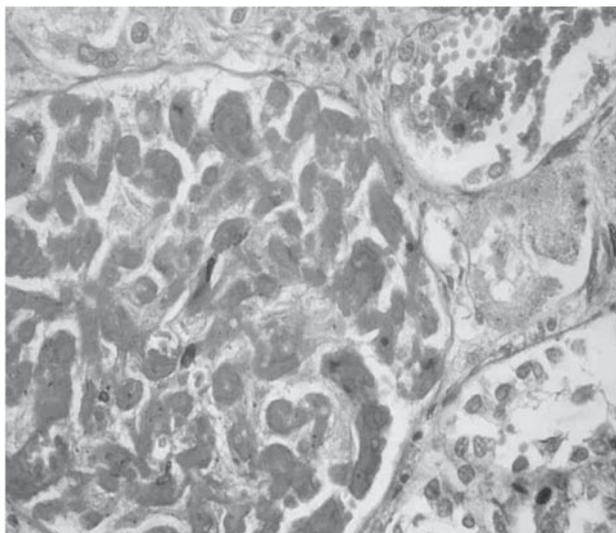


Рис. 8. Почка. В капиллярах клубочка тотальный некроз эндотелия сосудов и 100% тромбоз их просветов. В прилегающей строме кровоизлияния, почечный каналец с тотальным некрозом эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

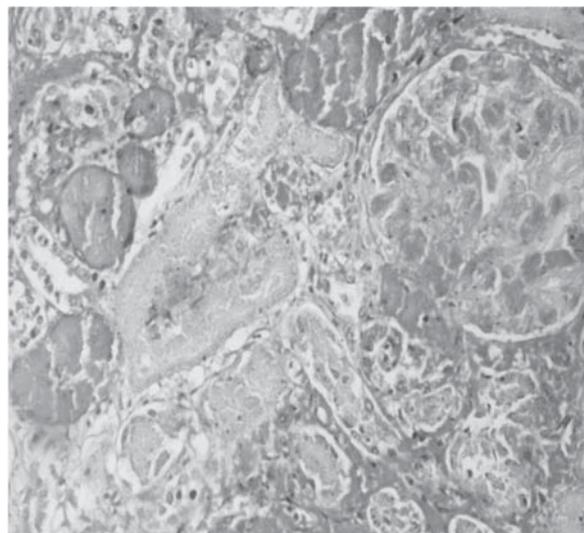


Рис. 9. Почка. В сосудах микроциркуляторного русла стромы обтурирующая тромботическая микроангиопатия. В капиллярах клубочков тотальный некроз эндотелия и диффузный тромбоз их просветов. В строме кровоизлияния. В эпителии канальцевого аппарата субтотальный некроз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

бина до 96 г/л, тромбоцитов до 163×10^9 /л; по данным биохимии крови нормализация уровня мочевины – 3,5 ммоль/л, креатинин – 109 мкмоль/л, тенденция к снижению уровня печеночных ферментов (АСТ 222 ЕД/л, АЛТ 149 ЕД/л), ЛДГ 7530 ЕД/л). Было отмечено незначительное снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 – 54%.

4 февраля 2016 года консилиумом совместно с ФГБУ «НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» был установлен аГУС. 11 февраля 2016 года больная переведена в ГБУ РО ОКБ №2 для дальнейшего лечения, в ОАК выявлена анемия (гемоглобин 77 г/л, эритроциты – $2,92 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитоз (лейкоциты $13,4 \times 10^9$ /л), в ОАМ протеинурия до 1 г/л, гематурия – 30–40 эритроцитов в поле зрения. В стационаре больной была продолжена ЗПТ, усилена антибактериальная терапия (меропенем, ванкомицин, метронизадол), гормонотерапия, проводилась терапия экулизумабом (солирис, введение 08.02.2016 г.) в дозе 900 мг.

11 февраля 2016 года в 14.00 началось обильное маточное кровотечение, в экстренном порядке произведены нижнесрединная релапаротомия, экстирпация матки с маточными трубами, перевязка внутренних подвздошных артерий, дренирование брюшной полости, проведена аутоотфузия крови.

11 февраля 2016 года в 18.15 больная доставлена в палату АРО, состояние крайне тяжелое, тяжесть состояния была обусловлена сроками и объемом оперативного вмешательства, нестабиль-

ностью кардиогемодинамики, в послеоперационном периоде состояние больной крайне тяжелое с отрицательной динамикой, нарастали явления кардиореспираторной недостаточности.

11 февраля 2016 года в 23.35 произошли остановка сердечной деятельности, тотальная атония и арефлексия. Начаты реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 40 мин, положительного результата не дали – сердечная деятельность во время проведения реанимационных мероприятий не восстановилась. 12 февраля 2016 года в 00.15 констатирована биологическая смерть.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала в сосудах внутренних органов отмечаются признаки ТМА, обусловленной отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты, фибрин, эритроциты с окклюзией просветов сосудов. В гипофизе был обнаружен субтотальный некроз, тканевой детрит обильно инфильтрирован лейкоцитами. В сосудах микроциркуляторного русла почек множество очагов повреждения эндотелия в виде резкого набухания, очагового некроза и фрагментации. В зонах повреждения эндотелия сосудов обнаружены тромбоцитарные и фибриновые обтурирующие тромбы, пристеночные сладжы эритроцитов в сосудах, в том числе в капиллярах клубочков. В области коры множественные слив-

ные кровоизлияния, обширные некротические изменения. Выявлены некроз многих клубочков, очаговые выраженные периваскулярные кровоизлияния. Небольшая очаговая инфильтрация лимфоцитами и гранулоцитами как в строме, так и в стенках лоханок. Эпителий извитых канальцев местами полностью некротизирован, в эпителии прямых канальцев резкие дистрофические изменения (рис. 8, 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные наблюдения демонстрируют особенности клинической картины «акушерского» аГУС, настороженность врачей в отношении аГУС, о чем свидетельствует быстрая диагностика и старт лечения данного заболевания во втором случае (что говорит о положительной тенденции в накоплении знаний о аГУС и ТМА), тяжесть течения и полиорганные проявления аГУСа, несмотря на активно проводимые лечебные мероприятия, включая плазматерапию в первом случае, плазматерапию и введение экулизумаба на шестые сутки после старта заболевания во втором случае. Развитие анемии, тромбоцитопении, острого почечного повреждения и полиорганной недостаточности требовало проведения дифференциальной диагностики между различными вариантами ТМА. Так, ТТП была исключена, ввиду значений ADAMTS-13 – 25% у первой пациентки и 54% у второй пациентки. Об отсутствии HELLP-синдрома свидетельствовали нормальные значения АСТ и АЛТ в первом клиническом случае, выраженное нарушение функции почек в двух клинических наблюдениях и отсутствие положительной динамики после родоразрешения. Клинико-лабораторные проявления ТМА, некоторое снижение ADAMTS-13 и быстрое развитие ПОН позволило поставить диагноз аГУС в двух клинических наблюдениях.

По данным зарубежных авторов, развитие аГУС в большинстве случаев происходит в послеродовом периоде, что может быть обусловлено удалением плаценты, кровопотерей, воспалением [3]. По результатам исследований Н.Л. Козловской, в 65% случаев аГУС развивался во II–III триместрах, при этом у ряда пациенток были выявлены пусковые механизмы развитием клиники аГУС [8], в предоставленных клинических наблюдениях триггеры установить не удалось.

Гиперактивация альтернативного пути комплемента приводит к диффузному повреждению эндотелия с последующим образованием фибрина и тромбоцитарных микротромбов в сосудах, что ве-

дет к развитию гемолиза, тромбоцитопении и развитию дисфункции внутренних органов (главным образом в виде острого повреждения почек). В большинстве случаев аГУС возникает в послеродовый период, однако появляется все больше информации о развитии аГУСа во II–III триместрах беременности [9]. Различные триггеры, такие как воспаление, система «мать–плацента–плод», преэклампсия, кровотечение и инфекции, могут способствовать нарушению регуляции альтернативного пути активации системы комплемента особенно среди лиц с выявленной мутацией генов регуляторных белков комплемента [10]. Вследствие высокой распространенности генных мутаций [11], всем пациентам рекомендовано выполнение генетических исследований альтернативного пути комплемента для верификации диагноза, однако на данный момент исследования такого рода остаются труднодоступными.

В целом, среди пациентов с аГУС морфологически в ткани почек могут определяться три вида поражения. Эти изменения не являются взаимоисключающими и предполагают гломерулярное повреждение. Наиболее распространены следующие изменения, характеризующиеся утолщением стенок капилляров почечных клубочков, расширением субэндотелиального пространства. При этом происходит отек эндотелиальных клеток с отслоением от базальной мембраны, препятствующий капиллярному кровотоку. Подобные патологические наблюдения обнаруживаются преимущественно в капиллярах клубочков и афферентных артериолах, тогда как в крупных артериях подобные изменения не обнаруживаются.

Иным морфологическим проявлением аГУС является изменение структуры афферентных и эфферентных артериол и междольковых артерий, отек и пролиферация интимы, некроз артериальной стенки, сужение просвета, тромбоз приносящей и выносящей артериол и междольковых артерий, при этом могут быть обнаружены сморщенные клубочки.

Для третьего типа поражения характерно формирование очаговых или диффузных зон некроза коры, обусловленное острой ишемией коркового слоя почек в результате нарушения микроциркуляции.

аГУС – «трудный» диагноз, так как это состояние имеет общие признаки с рядом других заболеваний, которые необходимо исключить при постановке диагноза. ОПП, тромбоцитопения и микроангиопатическая гемолитическая анемия наблюдаются также при тяжелой преэклампсии с

HELLP-синдромом, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и ГУС [12]. Некоторые клинические особенности этих различных синдромов схожи, тем не менее различные лабораторные исследования могут помочь клиницисту поставить правильный диагноз [13].

При предположении диагноза аГУС, ввиду тяжести состояния пациентов, необходим быстрый старт проведения плазматерапии, не дожидаясь результатов дополнительных лабораторных исследований, при установлении диагноза аГУС, развитии плазмозависимости необходимо назначение экулизумаба [14, 15], а в ведении такой категории пациентов должны принимать участие различные специалисты. Однако во многих случаях, несмотря на мультидисциплинарный подход, своевременное назначение плазмы и экулизумаба, не происходит улучшения в состоянии пациентов, что требует еще большей настороженности и углубления знаний в механизмах развития, диагностике и лечении аГУС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Antonio FS, Roman J, Wyble A et al. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *AJP* 2016;6(1):125–128
2. Батюшин ММ. Атипичный гемолитико-уремический синдром при беременности и hellp-синдром. Вопросы дифференциальной диагностики. *Клин нефрол* 2014;(2-3):46–52 [Batiushin MM. Atypical hemolytic-uremic syndrome in pregnancy and hellp syndrome. Issues of differential diagnosis. *Klinicheskaja nefrologija*. 2014;(2-3):46–52]
3. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(5):859–867
4. Waters AM, Licht C. aHUS caused by complement dysregulation: new therapies on the horizon. *Pediatr Nephrol* 2011;26(1):41–57
5. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013;33(1):27–45
6. Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012(1):617–25
7. Макарова ТП, Давлетбаева ГР, Поладова ЛВ и др. Опыт применения экулизумаба у ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом. *Нефрология* 2014;18(3):84–88 [Makarova TP, Davletbaeva GR, Poladova LV i dr. Experience the use of eculizumab in a child with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nefrologija*. 2014;18(3):84–88]
8. Козловская НЛ, Коротчаева ЮВ, Боброва ЛА, Шилов ЕМ. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология* 2016;20(2):68–80. [Kozlovskaja NL, Korotchaeva JuV, Bobrova LA, Shilov EM. Obstetric atypical hemolytic-urameshi syndrome: the first Russian experience of diagnosis and treatment. *Nefrologija*. 2016;20(2):68–80]
9. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Бондаренко ТВ, Веселова ГА. Особенности течения и лечения «акушерского» атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Нефрология* 2015;19(2):76–81. [Korotchaeva JuV, Kozlovskaja NL, Bondarenko TV, Veselova GA. Peculiarities of course and treatment of «obstetric» atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nefrologija*. 2015;19(2):76–81]
10. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Transfusion. *Med Reviews* 2014;28:187–97
11. Caprioli J, Noris M, Brioschi S. et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108(4):1267–1279
12. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD003595
13. Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic Microangiopathies (TTP,HUS, HELLP). *Emerg Med Clin N Am* 2014;32:649–671
14. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(23):2169–2181
15. Mackaness C, Fleszler F. Eculizumab in the successful treatment of postpartum atypical hemolytic uremic syndrome – a case report. NKF 2014 Spring Clinical Meetings Abstracts. *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):75

Сведения об авторах:

Руденко Лилия Игоревна, канд. мед. наук
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии. Тел.: +7 918-512-288-59, e-mail: rudenko.liliya@mail.ru
Nephrologist, Rudenko L., PhD
344022 Rostov-on-Don, the lane Nakhichevansky, 29, Rostov State Medical University, Department of nephrology. Phone: +7 918-512-288-59, e-mail: rudenko.liliya@mail.ru

Проф. Батюшин Михаил Михайлович
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7 918-501-88-01, e-mail: batjushin-m@rambler.ru
Professor Batiushin, Mikhail M.
344022 Rostov-on-Don, the lane Nakhichevansky, 29, Rostov State Medical University, Department of internal diseases № 2, Phone: +7 918-501-88-01, e-mail: batjushin-m@rambler.ru

Мационис Александр Эдуардович, д-р мед. наук
344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170А. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро». Тел.: +7 (863) 222-04-24, e-mail: matsionis@yandex.ru
Matsionis Alexander E.,
344015, Rostov-on-Don, st. Blagodatnaya, 170A. Doctor of Medical Science, State Budget Institution of Rostov region “Pathologic Bureau”. Phone: +7 (863) 222-04-24, e-mail: matsionis@yandex.ru

Каминский Михаил Юрьевич, канд. мед. наук
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом токсикологии. Тел.: +7 (863) 235-01-33, e-mail: kam19581602@ya.ru
Kaminskij Mihail Jur'evich, PhD,
344022, Rostov-on-Don, the lane Nakhichevansky, 29, Rostov

State Medical University, Department of nephrology, Department of anesthesiology and reanimatology with the course of toxicology. Phone: +7 (863) 235-01-33, e-mail: kam19581602@ya.ru

Макаренко Юрий Маркович, канд. мед. наук
344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170А. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро». Тел.: +7 (863) 222-04-24, e-mail: oko-ropab@yandex.ru

Makarenko Jurij Markovich, PhD
344015, Rostov-on-Don, Blagodatnaja str. 170A. Rostov region "Pathologoanatomical Office". Phone: +7 (863) 222-04-24, e-mail: oko-ropab@yandex.ru

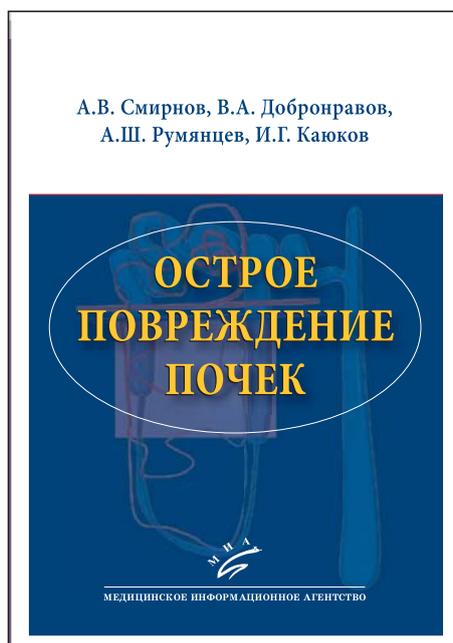
Резникова Галина Леонидовна, канд. мед. наук
344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170А. Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Патологоанатомическое бюро». Тел.: +7 (863) 222-04-24, e-mail: info@ropab.net

Reznikova Galina Leonidovna, PhD
344015, Rostov-on-Don, Blagodatnaja str. 170A. Rostov region "Pathologoanatomical Office". Phone: +7 (863) 222-04-24, e-mail: info@ropab.net

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.08.2016 г.

Принята в печать: 01.02.2017 г.



Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	<i>(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов)</i>	11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП.....	11
	1.2. Эпидемиология ОПП.....	21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	<i>(В.А. Добронравов)</i>	30
	2.1. Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
	2.2. Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
	2.3. Тубулярный некроз.....	40
	2.3.1. Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
	2.3.2. Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
	2.3.3. Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
	2.3.4. Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
	2.4. Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
	2.4.1. ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
	2.4.2. ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
	2.5. ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
	2.6. Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)	305
5.1. Профилактика ОПП.....	305
5.2. Лечение преренального ОПП.....	320
5.3. Лечение ренального ОПП.....	329
5.4. Лечение постренального ОПП.....	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП.....	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП.....	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП.....	350
Литература.....	352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова).....	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей.....	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей.....	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
Литература.....	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис.....	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе.....	373
6.2.3. Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
Литература.....	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь.....	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни.....	388
Литература.....	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев).....	393
6.4.1. Терминология и определения.....	393
6.4.2. Этиопатогенез.....	394
6.4.3. Эпидемиология.....	395
6.4.4. Клиника и диагностика.....	396
6.4.5. Профилактика и лечение.....	397
6.4.6. Заключение.....	411
Литература.....	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
Литература.....	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
Литература.....	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов).....	446
Литература.....	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков).....	472

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. журнал издается в шести номерах. Три номера журнала – тематические:

№2 представляет материалы к Всемирному Дню Почки (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Бобкова Ирина Николаевна):

в №3 размещаются публикации нефрологов-педиатров (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Савенкова Надежда Дмитриевна);

в №5 – публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов РФ (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения

Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов нефрологов в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

Материалы для последипломного образования по нефрологии

- Официальные документы
- Юбилей
- Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

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 назна-

чения, 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.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет не менее 6 месяцев. 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 подписчикам журнала, являющимся докторантами, аспирантами или соискателям. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена зав. редакцией Карунной Анне Викторовне в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12-го кегля через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210×295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать В ОДНОМ ФАЙЛЕ: 1) титульный лист на русском и английском языках; 2) реферат на русском и английском языках; 3) ключевые слова на русском и английском языках; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов; 10) сведения о каждом из авторов (аффилиацию).

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках: 1) фамилию, имя, отчество всех авторов (полностью); 2) название статьи, которое должно быть информативным, достаточно кратким и соответствовать ее содержанию; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, ПСПбГМУ и т.д. недопустимы; 4) контактные данные (страна, почтовый адрес учреждения с индексом, подразделение, должность, адрес электронной почты, телефон).

Сведения об авторах необходимо приводить в соответствии со следующим образцом:

Сведения об авторах:

Проф. Кротов Михаил Петрович

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор. Тел.: +7(812) 346-39-26, E-mail: krotov@mail.ru

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 197022 Saint-Petersburg, L. Tolstoy str., 17, build. 54, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone +7(812) 346-39-26, E-mail krotov@mail.ru

Доц. Сергеев Роман Викторович, канд. мед. наук

Россия, 198125, Санкт-Петербург, Наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, отделение гемодиализа, руководитель. Тел.: +7 (812) 676-25-13, E-mail: yaddd@yandex.ru.

Associate prof. Roman V.Chernikov MD, PhD.

Affiliations: Russia 198125, Saint-Petersburg, Emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center of Saint-Petersburg multidisciplinary center Hemodialysis unit, chair. Phone: +7(812)6793597 E-mail: serg@mail.ru.

Следует указать, с кем из авторов Редакция и читатели могут вести переписку. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять не более 200–250 слов. После реферата размещаются *«ключевые слова»* (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируются необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистического анализа данных. При упоминании аппаратуры, лекарственных препаратов, компьютерных программ в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (компания, страна-производитель); 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 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 сопоставить 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.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Тексты и рубрикация, а также рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений могут быть произвольными.

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 указывают инициалы и фамилию только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы**, так как подробное ознакомление с ними затруднительно и основные результаты должны быть представлены в открытой печати в виде журнальных статей.

Таблицы. Таблицы располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее 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.), величину показателя статистической значимости.

При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG, а фотографии – только в

формате *TIF. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате только за счет авторов.* Авторы, желающие разместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать вопрос с Редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. 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.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL:<http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] 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 конфликта 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 на содержание статьи.

Выражение признательности

После раздела «Заключение» автор (авторы) могут выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;

поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

раскрыть финансовые отношения, которые могут

повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

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 ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается 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.* Нежелательно включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, а также тезисы докладов. Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Приветствуются ссылки на статьи в журнале «Нефрология». Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20% от библиографического списка. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) цифровой индекс doi (при наличии). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в зарубежных источниках – «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.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. 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 ее выходные данные. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома,

указание номера журнала необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу <http://punto.yandex.ru/win/release>).

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Цитируемая в библиографическом списке ссылка должна завершаться цифровым идентификатором объекта (doi). Это касается всех публикаций на иностранных языках, так как пока не все издания в РФ снабжают статьи цифровым идентификатором объекта.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. *Bolezn' i zdorov'e: dve storony prisposoblenija*. Medicina, M., 1998; 5–17]

2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89 [Nozdrachev AD. *Funkcional'naja morfologija serdechno-sosudistoj sistemy*. V: Chazov EI, red. *Bolezni organov krovoobrashhenija*. Medicina, M., 1997; 8–89].

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

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. *Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности*. *Тер арх* 1999; (6): 45–49 [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamhalova MSh i dr. *Diabeticheskaja nefropatija: faktory riska bystrogo progressirovanija pochechnoj nedostatochnosti*. *Ter arh* 1999; (6): 45–49]

2. 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

3. Volpe M1, Savoia C. *New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil*. *Integr Blood Press Control*. 2012;5:19–25. doi: 10.2147/IBPC.S13784

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4–6 июня 2008 г.). М., 2008; 265–266 [Trapeznikova MF, Dutov VV, Bazaev VV i dr. «Ideal'noe» drenirovanie verhnih mochevyh putej pri lechenii mochekamennoj bolezni. *Materialy Pervogo Rossijskogo kongressa po jendourologii* (Moskva, 4–6 ijunja 2008). M., 2008; 265–266].

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа (его образец в электронном виде доступен на сайте журнала «Нефрология» <http://journal.nephrolog.ru>). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего этического комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

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.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Редакция не предоставляет бесплатный экземпляр журнала автору/авторам публикации.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. 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:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом

автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке.

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющие собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения.

5. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав.

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет.

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающиеся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц.

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. Допускается использование материалов всеми

перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами.

12. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы) тем самым соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

13. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

Адрес редакции: 197101, СанктПетербург, ул Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
E-mail: journal@nephrolog.ru интернет-сайт: http://journal.nephrolog.ru

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

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

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать». Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45860**; для предприятий и организаций – **47959**.

<p>Абонемент на газету 45861 на журнал 45861</p> <p style="text-align: right;">индекс издания количество комплектов:</p> <p>НЕФРОЛОГИЯ</p> <p>наименование издания</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <p>Куда почтовый индекс _____ адрес _____</p> <p>Кому _____ фамилия, инициалы _____</p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<p>Доставочная карточка на газету 45861 на журнал 45861</p> <p style="text-align: right;">индекс издания</p> <p>НЕФРОЛОГИЯ</p> <p>наименование издания</p> <p>Стоимость подписки руб. коп. _____ Количество комплектов _____</p> <p>на 20__ год по месяцам</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <p>Куда почтовый индекс _____ адрес _____</p> <p>Кому _____ фамилия, инициалы _____</p> <p style="text-align: right;">Телефон: _____</p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						
<p>Абонемент на газету 45860 на журнал 45860</p> <p style="text-align: right;">индекс издания количество комплектов:</p> <p>НЕФРОЛОГИЯ</p> <p>наименование издания</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <p>Куда почтовый индекс _____ адрес _____</p> <p>Кому _____ фамилия, инициалы _____</p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<p>Доставочная карточка на газету 45860 на журнал 45860</p> <p style="text-align: right;">индекс издания</p> <p>НЕФРОЛОГИЯ</p> <p>наименование издания</p> <p>Стоимость подписки руб. коп. _____ Количество комплектов _____</p> <p>на 20__ год по месяцам</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td> </tr> </table> <p>Куда почтовый индекс _____ адрес _____</p> <p>Кому _____ фамилия, инициалы _____</p> <p style="text-align: right;">Телефон: _____</p>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																						

