

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕРТИЛЬНОСТЬ У ЖЕНЩИН С ТЕРМИНАЛЬНОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
Fertility in women with end-stage renal failure

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПОЧКИ
Metabolic syndrome and kidneys

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ И MSP1
Tubulointerstitial fibrosis and MSP1

ОСТЕОПРОТЕГЕРИН, RANKL И СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ
*Osteoprotegerin, RANKL, and cardiovascular
complications in hemodialysis*

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ПОЧКИ
Rheumatoid arthritis and kidneys

ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ПОЧКИ ПРИ ОЖИРЕНИИ
Preeclampsia and the kidney in obesity

БИОМАРКЕРЫ МОЧИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
Urine biomarkers in hypertension

ПРОБЛЕМЫ УРОЛОГИИ
Problems of urology

5

2017

ТОМ 21
VOL. 21

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 M.M. Batyushin, MD, PhD, DSC

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Kh.Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.L. Arieu, 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 • № 5 • 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. СМЕРНОВ (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. Шутков – 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
М.М. Батюшин**

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. Тэкирис (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:

- на полугодие индекс – 45860;
- годовой индекс – 47959

Рекламодателям

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

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

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

Корректор Л.Н. Агапова
Переводчик К. Горбачёва
Художественное оформление обложки **А.И. Приймак**
Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 17.07.2017. Подписан в печать 11.09.2017.
Формат бумаги 60х90½. 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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

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

1. «Роспечать»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 45860;
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: годовой индекс – 47959.
2. «Почта России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – П3973.
3. «Пресса России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

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

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

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

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

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

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

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЛИТВИНОВ А.С., БИСУЛЬТАНОВА З.А.
Фертильность у женщин с терминальной почечной недостаточностью (обзор литературы)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

СТАЦЕНКО М.Е., ДЕРЕВЯНЧЕНКО М.В.
Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями

БАТЮШИН М.М., ГАДАБОРШЕВА Х.З.,
САРВИЛИНА И.В., ПАСЕЧНИК Д.Г., СИНЕЛЬНИК Е.А.,
АНТИПОВА Н.В., ЛЕВИЦКАЯ Е.С., БОНДАРЕНКО Н.Б.
Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите

ДЗГОЕВА Ф.У., СОПОЕВ М.Ю., САЛАМОВА Э.Э.,
ТЕДЕТЫ И.В., КЦОЕВА С.А., КОРОЕВ Т.З.,
БРЦИЕВА З.С., ХУТИЕВА Л.М.
Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ

РАЗИНА А.В., БАТЮШИН М.М., САРВИЛИНА И.В.,
ПАСЕЧНИК Д.Г., СИНЕЛЬНИК Е.А., АНТИПОВА Н.В.,
ЛЕВИЦКАЯ Н.С., БОНДАРЕНКО Н.Б.
Оценка влияния резистина сыворотки крови на клинико-морфологические проявления хронического гломерулонефрита

ОРАНСКИЙ С.П., ЕЛИСЕЕВА Л.Н., КУРИННАЯ В.П.,
ДАВЫДОВА А.Ф.
Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно-сосудистого риска

ТУМАНЯН С.С., РЫМАСHEВСКИЙ А.Н., ТУМАНЯН С.В.
Особенности дисфункции почек у женщин с преэклампсией и ожирением

ЖЕЖА В.В., КУЗЬМИН О.Б., ЛИБИС Р.А.,
ГОРБУНОВА Н.П.
Использование биомаркеров мочи NGAL и KIM-1 для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев почек у больных с артериальной гипертензией

**ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы урологии**

ЛЕТИФОВ Г.М., ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., КОСТОЕВА З.А.
Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита

REVIEWS AND LECTURES

9 LITVINOV A.S., BISULTANOVA Z.A.
Women fertility associated with end-stage chronic renal failure (literature review)

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

14 STATSENKO M.E., DEREVYANCHENKO M.V.
Features of the structural and the functional state of kidneys and the function of endothelium in hypertensive patients with metabolic disturbances

22 BATIUSHIN M.M., GADABORSHEVA H.Z.,
SARVILINA I.V., PASECHNIK D.G., SINEL'NIK E.A.,
ANTIPOVA N.V., LEVITSKAJA E.S., BONDARENKO N.B.
The relationship of MCP-1 and tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis

28 DZGOEVA F.U., SOPOEV M.Yu., SALAMOVA E.E.,
TEDETY I.V., KTSOEVA S.A., KOROEV T.Z.,
BRTSIEVA Z.S., HUTIEVA L.M.
Osteoprotegerin and RANKL: a role in the development of cardiovascular complications in patients with terminal stage of renal failure receiving hemodialysis

36 RAZINA A.V., BATIUSHIN M.M., SARVILINA I.V.,
PASECHNIK D.G., SINEL'NIK E.A., ANTIPOVA N.V.,
LEVITSKAJA E.S., BONDARENKO N.B.
Evaluation of the influence of serum resistin in clinical and morphological manifestations of chronic glomerulonephritis

42 ORANSKIY S.P., YELISEYEVA L.N., KURINNAYA V.P.,
DAYDOVA A.F.
Kidney injury in rheumatoid arthritis: relationship with cardiovascular risk factors

48 TUMANYAN S.S., RYMASHEVSKY A.N., TUMANYAN S.V.
Some peculiarities of kidney disorders in women with preeclampsia and obesity

53 ZHEZHA V.V., KUZMIN O.B., LIBIS R.A.,
GORBUNOVA N.P.
Applying of urine biomarkers NGAL and KIM-1 for early detection of renal proximal tubular damage in patients with arterial hypertension

**JOURNAL IN THE JOURNAL
Actual problems of urology**

59 LETIFOV G.M., CHEBOTAREVA Yu.Yu., KOSTOEVA Z.A.
Comprehensive treatment features of vulvovaginitis in preschool girls with various forms of pyelonephritis

НЕВИРОВИЧ Е.С., БОРИСКИН А.Г.
Новые подходы к доклинической диагностике
рака предстательной железы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ **Экспериментальные исследования**

АКИМЕНКО М.А., ТОДОРОВ С.С., КОЛМАКОВА Т.С.
Динамика морфологических адаптационно-
компенсаторных изменений в ткани почки
при обструкции мочеточников в эксперименте

ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., ОВСЯННИКОВ В.Г.,
ХУТИЕВА М.Я., ПОДГОРНЫЙ И.В.
Роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии
гестационного пиелонефрита, плацентарной
недостаточности в эксперименте

АКИМЕНКО М.А., ТОДОРОВ С.С., КОЛМАКОВА Т.С.
Динамика морфологических адаптационно-
компенсаторных изменений в ткани
контралатеральной почки при обструкции
мочеточников в эксперименте

ЮБИЛЕЙ

К 80-летию профессора Г.Д. Шостки

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

65 NEVIROVICH E.S., BORISKIN A.G.
New approaches to preclinical diagnosis
of prostate cancer

ORIGINAL ARTICLES **Experimental investigations**

71 AKIMENKO M.A., TODOROV S.S., KOLMAKOVA T.S.
Dynamics of morphological adaptation-compensatory
changes in kidney tissue during ureteral obstruction
in the experiment

76 CHEBOTAREVA Ju.Ju., OVSYANNIKOV V.G.,
HUTIEVA M.Y., PODGORNYY I.V.
The role of glucocorticoid dysregulation in the
development of gestational pyelonephritis, placental
insufficiency in the experiment

80 AKIMENKO M.A., TODOROV S.S., KOLMAKOVA T.S.
Morphological adaptation-compensatory changes
dynamics in contralateral kidney during ureteral
obstruction in the experiment

ANNIVERSARIES

85 To the 80th anniversary of professor G.D. Shostka

90 GUIDELINES FOR AUTHORS

© А.С.Литвинов, З.А.Бисультанова, 2017
УДК 616.61-008.64-036.12 -06 : 611.73-007.23
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-9-13

А.С. Литвинов¹, З.А. Бисультанова²

ФЕРТИЛЬНОСТЬ У ЖЕНЩИН С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Северо-Кавказский нефрологический центр, г. Ростов-на-Дону, ²Клиническая больница № 4, г. Грозный, Чеченская Республика, Россия

A.S. Litvinov¹, Z.A. Bisultanova²

WOMEN FERTILITY ASSOCIATED WITH END-STAGE CHRONIC RENAL FAILURE (LITERATURE REVIEW)

¹North-Caucasian Nephrology Center, Rostov-on-Don, ²Clinical hospital № 4, Grozny, Chechen Republic, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре представлены современные данные о причинах снижения репродуктивной функции у женщин, получающих заместительную почечную терапию. Был проведен анализ доступных информационных источников и установлена общая характеристика изменений репродуктивной функции женского организма и ассоциация с течением хронической почечной недостаточности. Выявлена прямая зависимость снижения репродуктивной функции женщин в зависимости от вида, длительности и модальности проводимой заместительной почечной терапии. Определены возможные пути повышения фертильности путем выбора альтернативных гемодиализу и гемодиализации методов заместительной почечной терапии. Выявлены этиологические факторы и патогенетические механизмы развития инволютивных изменений в женской репродуктивной системе с указанием влияния на эти изменения нарушенных функций почек, повышенной лекарственной нагрузки и самих параметров процедур заместительной почечной терапии. Установлено, что применение метода трансплантации почки вне зависимости от ее вида (трупная или близкородственная от живого донора) является наиболее оптимальной формой заместительной почечной терапии поддержания и восстановления женской фертильности. Проведены аналогии с развитием гормональных нарушений у женщин без хронической почечной недостаточности и у женщин с терминальной стадией хронической болезни почек. Выделены перспективные направления в изучении женской фертильности при достижении конечной стадии болезни почек и начале диализной терапии.

Ключевые слова: фертильность, заместительная почечная терапия, хроническая, терминальная почечная недостаточность, гормоны, репродуктивная система.

ABSTRACT

The review presents modern data on the causes of reduced reproductive function in females receiving renal replacement therapy. We conducted an analysis of available information sources and determined the common features of female reproductive function changes and association with chronic renal failure. We revealed direct dependence of women reproductive function decrease from type, duration and modalities of ongoing renal replacement therapy. We identified possible ways to improve fertility through selection of alternative to hemodialysis and hemodiafiltration methods of renal replacement therapy. Revealed etiological factors and pathogenic mechanisms of involutive changes development in the female reproductive system detailing influence on these changes of kidney failure, increased drug loading and the parameters of renal replacement therapy procedures. It is established that the application of the method of renal transplantation, regardless of its type (cadaveric or closely related from a living donor) is the most optimal form of renal replacement therapy to maintain and restore female fertility. We made a comparison of the development of hormonal imbalance in women without chronic renal failure and women with end-stage chronic kidney disease. We revealed promising directions in the study of female fertility when reaching end-stage kidney disease and the beginning of dialysis therapy.

Keywords: Fertility, renal replacement therapy, chronic, end stage kidney failure, hormones, reproductive system.

ВВЕДЕНИЕ

Терминальная почечная недостаточность (ТПН) и заместительные методы терапии утраченной функции почек (ЗМТ) – гемодиализ (ГД) и его

модификации, перитонеальный диализ (ПД) являются независимыми факторами риска (ФР), ассоциированными с развитием сопутствующей патологии и осложнений (в том числе ятрогенных) и общим снижением качества жизни [1–4].

Сексуальная дисфункция [5, 6], эректильная дисфункция, наблюдающаяся у 75% мужчин, по-

Литвинов А.С. Россия, 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, д. 130, этаж 7. Общество с ограниченной ответственностью «Северо-Кавказский нефрологический центр». Тел.: 8(938)129-47-97, e-mail: sknecf@yandex.ru

лучающих ЗМТ [7–9], нарушения сперматогенеза [10–12] и овогенеза [13, 14], снижение либидо [15], низкая вероятность зачатия и сложность протекания беременности [16–18], в свою очередь, являются дополнительными ФР, оказывающими негативное влияние на качество жизни, частоту развития депрессии и косвенно ассоциированными со снижением выживаемости пациентов [19, 20].

Изменения в половой сфере носят преимущественно органический характер и связаны с уремической интоксикацией, наличием сопутствующих заболеваний, гиперкатаболизмом и рядом других факторов. Начало ЗМТ является дополнительным ФР, определяющим снижение фертильности, так как нарушения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ) обнаруживаются еще до начала ЗМТ и против ожидания с началом ЗМТ продолжают усиливаться [21]. Стоит отметить, что у мужчин более выражены изменения в функции половых желез, тогда как у женщин изменения носят центральный характер [22,23].

По данным [24], женщины составляют около 44,3% от общего числа пациентов, получающих ГД и 47% от числа пациентов на ПД. У женщин, получающих ЗПТ, по сравнению с мужчинами более низкая выживаемость и более высокая частота летальных исходов, не связанных с сердечно-сосудистой патологией [25, 26]. Кроме того, по сравнению с мужчинами более высокая частота летальности наблюдается у женщин репродуктивного возраста моложе 45 лет [4, 27].

У женщин, получающих ЗМТ, часто наблюдаются нарушения менструального цикла, ановуляция, бесплодие, ранняя менопауза, раннее и быстрое развитие патологии скелета. Частота зачатия у женщин детородного возраста, получающих ЗМТ, составляет 1–7% [23].

Постановка проблемы

Снижение фертильности у женщин, получающих ЗМТ, является неоднозначной проблемой. С одной стороны, сообщения о благополучных исходах беременности, вероятности зачатия с каждым годом растут [28–33]. Показатель частоты развития беременности в Европе в 70-е годы составлял менее 1%, в США – 1,4% в 1990–1992 гг.; 2,4% – в 1992–1995 гг., в Японии – 3,4% в 1996 г., в Саудовской Аравии 5–7,9% – в 2000 г. В настоящее время, по данным [33, 34], доля беременных выросла до 15,9% [35, 36].

Сложность ведения беременных с помощью методов ЗМТ, высокая частота осложнений беременности, рождение недоношенных детей и детей с низкой массой тела, отсутствие протоколов

и стандартов ведения беременных на ГД и ПД, отсутствие интереса к этому вопросу со стороны врачей-нефрологов диализных залов создает определенные трудности для глубокого изучения фертильности у женщин на ГД и ПД, а также успешного развития этого клинического направления в современной гинекологии и акушерстве [9, 37–39].

Выделение некоторых факторов риска и их характеристика

По данным [21], из 1472 женщин, получающих ЗМТ, 55% находились в партнерских отношениях. Только треть женщин была сексуально активна. При этом 84,2% женщин, получающих ЗМТ, при проведении опроса сообщили о наличии у них сексуальной дисфункции (SexD). Из женщин, находящихся в партнерских отношениях, 77,9% сообщили о наличии SexD, а среди женщин, не имеющих партнера, – 91,9%. Кроме того, SexD чаще наблюдается у женщин, длительно ожидающих трансплантацию почки, не имеющих работы и постоянного партнера, с более низким уровнем образования, наличием сахарного диабета (СД) и избытком массы тела. Частота встречаемости SexD положительно коррелирует с возрастом. [40–44]. К подобному мнению пришла и группа американских исследователей [39], установивших связь между SexD и такими факторами, как возраст, наличие СД и уровень эндогенной депрессии.

Остается открытым вопрос о ФР, определяющих как женскую, так и мужскую фертильность. Исследователи [45] обнаружили взаимосвязь между повышенным уровнем адипоцитокинов и развитием таких осложнений, как белково-энергетическая недостаточность, кахексия, атеросклероз, хроническое воспаление. Кроме того, доказана ассоциация между повышенным уровнем адипоцитокинов и снижением фертильности.

Выявлена ассоциация между выраженностью уремии и повышением уровня пролактина, снижением общего и свободного тестостерона в сыворотке крови, повышением уровня лютеинизирующего и фолликул-стимулирующего гормонов. У женщин это приводит к развитию ановуляции и ранней менопаузе [46].

В 2010 г. были опубликованы результаты [47] рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, поставившего своей задачей определить взаимосвязь между вторичной гиперинсулинемией, инсулинрезистентностью и уровнем андрогенов у женщин в постменопаузе. Было доказано, что инсулинрезистентность ассоциируется с более высокими уровнями

общего и свободного тестостерона у женщин и что лечение инсулинрезистентности приводит к снижению андрогенов. При этом гиперинсулинемия связана с гипертестостеронемией. В свою очередь, назначение препаратов, снижающих уровень тестостерона, не оказывает влияния на инсулинрезистентность в этой группе. Клеточный механизм резистентности к инсулину включает в себя пострецепторный дефект в трансдукции сигнала инсулина [48, 49]. Последующее развитие гиперинсулинемии увеличивает выработку тестостерона путем стимуляции цитохрома P450c17 α в яичниках [50].

Одним из ФР снижения женской фертильности исследователи называют пентраксин-3 [51], который является белком острой фазы, наряду с С-реактивным белком. Было установлено, что уровень пентраксина-3 был достоверно ниже у женщин с поликистозом яичников и достоверно ассоциировался с гиперандрогемией и гиперинсулинемией.

Заслуживает упоминания исследование [52], в котором анализировали уровень антимюллерова гормона (АМГ) у женщин, получающих ГД и перенесших трансплантацию почки. Роль АМГ в фолликулогенезе разнообразна и до конца не изучена. Эксперименты на мышах с выключенной функцией АМГ показали, что у таких животных скорость входа примордиальных фолликулов в число растущих увеличена. Авторы этого исследования считают, что АМГ может защищать примордиальные фолликулы от выхода из покоящегося состояния [53]. Недавно было найдено подтверждение подобного механизма у человека. Были описаны женщины с уменьшенной активностью АМГ, которая объяснялась полиморфизмом в гене рецептора к АМГ второго типа (АМН-RII). У таких женщин менопауза наступала раньше, чем в популяции [54]. Было установлено, что у женщин с регулярным менструальным циклом, получающих ЗМТ, уровень АМГ был достоверно ниже, чем у здоровых женщин. В свою очередь, после успешной трансплантации почки в течение 6 мес после операции уровень АМГ у женщин с тПН достоверно не отличался от уровня АМГ у здоровых женщин.

В 2005 году группа ученых [55] исследовали ассоциации между уровнем асимметричного диметиларгинина (АДМА) и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с уремией [56]. Была доказана связь между АДМА и толщиной интимы-медиа сонной артерии и массой миокарда левого желудочка, в том числе его концентриче-

ской гипертрофии [57, 58]; была доказана сильная связь между уровнем АДМА и всеми причинами летальности пациентов [57], включая и сердечно-сосудистую летальность [58]. Высокий уровень АДМА ассоциировался со снижением скорости клубочковой фильтрации и нарастал после начала и продолжения ГД [59, 60]. Доказана ассоциация между высоким уровнем АДМА и нарушениями регуляции мозгового кровотока и функций нервной системы [59], развитием инсулинорезистентности [61], дисфункцией щитовидной железы, нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и развитием патологии скелета, а также снижением фертильности и развитием эректильной дисфункции [62,63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы снижения фертильности у женщин с тПН до настоящего времени остаются не выясненными до конца. Ряд наблюдений успешных и не очень успешных беременностей и родоразрешений у женщин, получающих ЗМТ [64], позволили обозначить подходы к изменению модальности диализной терапии у этой категории больных [65, 66]. Выявлены некоторые закономерности между интенсивностью ЗМТ и улучшением прогноза для матери и ребенка [67–69]. Можно считать доказанным фактом, что успешная трансплантация почки является прогностически благоприятным фактором фертильности, успешного зачатия и вынашиваемости плода [68].

Тем не менее, дать однозначный ответ на вопрос о причинах снижения фертильности, раннем развитии иволютивных изменений органов размножения, возникающем гормональном дисбалансе в организме женщины пока не представляется возможным.

Изучение ФР, определяющих фертильность в общей популяции женского населения, позволяет только дать направление дальнейшим исследованиям этого вопроса, так как популяция пациентов, получающих ЗМТ, подвержена влиянию уникальных и мало изученных собственных внутривоспроизводственных ФР, связанных как с проведением самих операций ГД и его модификаций, так и большой лекарственной нагрузкой, включающей в себя гетерогенную группу препаратов, влияние которых на фертильность до сих пор остается открытым и дискутируемым вопросом.

Можно предположить, что те вопросы, которые мы осветили в данном обзоре, являются звеньями цепи комплексного понимания проблем фертильности, неразрывно связанных с вопросами био-

совместимости диализных мембран и полимеров медицинского назначения [20], выбором модальности диализной терапии и подбора программ ЗМТ, а также дальнейшим углублением и поиском маркеров и новых ФР снижения фертильности, определяющих, в конечном итоге, не только качество жизни женщин, получающих ЗМТ, но и их выживаемость.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Bremer BA, McCauley CR, Wrona RM, Johnson JP. Quality of life in end-stage renal disease: A reexamination. *Am J Kidney Dis* 1989; (13): 200–209
- Davison SN, Jhangri GS. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; (39): 477–485
- Evans RW, Manninen DL, Garrison LP et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1985; (312): 553–559
- Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW et al. The Necosad Study Group: Quality of life in patients on chronic dialysis: Self-assessment 3 months after the start of treatment. *Am J Kidney Dis* 1997; (29): 584–592
- Mor M, Sevick M, Shields A et al. Sexual function, activity, and satisfaction among women receiving maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; (9): 128–134
- US. Renal Data System. USRDS 2012 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012
- Billips K. Erectile dysfunction as a marker for vascular disease. *Curr Urol Rep* 2005; (6): 439–444
- Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW et al. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: A meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2010; (56): 670–685
- Procci WR, Goldstein DA, Adelstein J, Massry SG. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal. *Kidney Intl* 1981; (19): 317–323
- Kaufman JM, Hatzichristou DG, Mulhall JP et al. Impotence and chronic kidney failure: a study of the hemodynamic pathophysiology. *J Urol* 1994; (151): 612–618
- Reddy SS, Holley JL. The importance of increased dialysis and anemia management for infant survival in pregnant women on hemodialysis. *Kidney Intl* 2009; (75 (11)): 1133–1134
- Simon J. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; (90): 5226–5233
- Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in kidney failure, dialysis and kidney transplantation. *Endocr Rev* 1985; (6): 151–182
- Asamiya Y, Otsubo S, Matsuba Y et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Intl* 2009; (75 (11)): 1217–1222
- Gomez F, de la Cueva R, Wauters J-P, Lemarchand-Beraud T. Endocrine abnormalities in patients undergoing long-term hemodialysis. The role of prolactin. *Amer J Med* 1980; (68): 522–530
- Ayub W, Fletcher S. End stage kidney disease and erectile dysfunction. Is there any hope? *Nephrol Dial Transplant* 2000; (15): 1525–1528
- Niemczyk S, Romejko-Ciepielewska K, Niemczyk L. Adipocytokines and sex hormone disorders in patients with chronic renal failure (CRF). *Endokrynol Po* 2012; (63 (2)): 148–155
- Serban C et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of statins on plasma asymmetric dimethylarginine concentrations. *Sci Rep* 2015; (5): 9902
- Giovanni FM, Strippoli GF. Sexual Dysfunction in Women with ESRD Requiring Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7 (6): 974–981
- Harrington K, Fayyad A, Thakur V et al. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23 (1): 50–55
- Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; (335): 617–623
- Dachille G. Sexual dysfunction in patients under dialytic treatment. *Minerva Urol Nefrol* 2006; (58): 195–200
- Peng Y. Sexual dysfunction in female hemodialysis patients: a multicenter study. *Kidney Intl* 2005; (68): 760–765
- Boger RH et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; (98): 1842–1847
- Chan CT. Nocturnal hemodialysis: an attempt to correct the 'unphysiology' of conventional intermittent renal replacement therapy. *Clin Invest Med* 2002; 25 (6): 233–235
- Miller JE, Kovesdy CP, Nissenson AR et al. Association of hemodialysis treatment time and dose with mortality and the role of race and sex. *Am J Kidney Dis*. 2010; (55): 100–112
- Carrero JJ, de Zager DJ, Verduijn M et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; (6): 1722–1730
- Wang Z, Tang WH, Cho L et al. Targeted metabolomic evaluation of arginine methylation and cardiovascular risks: potential mechanisms beyond nitric oxide synthase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; (29): 1383–1391
- Hladunewich M, Nadeau-Fredette AC, Hercz AE et al. Pregnancy in end stage renal disease. *Semin Dial* 2011; 24 (6): 634–639
- Hogas S et al. Predictive Value for Galectin 3 and Cardiotrophin 1 in Hemodialysis Patients. *Angiology* 2016; (67): 854–859
- Luders C, Castro MC, Titan SM et al. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series. *Am J Kidney Dis* 2010 56; (1): 77–85
- Piccoli GB, Cabiddu G et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: questions and answers in a changing panorama. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29 (5): 625–642
- Прокопенко Е, Никольская И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью (ч. 1). *Врач* 2013; (8): 9–12 [Prokopenko E, Nikolskaia I. Beremennost u zhenshchin s hronicheskoy pochechnoiy nedostatochnostyu (ch. 1). *Vrach* 2013; (8): 9–12 (in Russ.)]
- Carrero JJ. Gender differences in chronic kidney disease: underpinnings and therapeutic implications. *Kidney Blood Press Res* 2010; (33): 383–392
- Nadeau-Fredette AC, Hladunewich M, Hui D et al. End-stage renal disease and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013 20; (3): 246–252
- Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; (1): 132–138
- Rosas SE, Joffe M, Franklin E et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. *Kidney Intl* 2001; (59): 2259–2266
- Basok EK, Atsu N, Rifaioglu MM et al. Assessment of female sexual function and quality of life in predialysis, peritoneal dialysis, hemodialysis, and renal transplant patients. *Int Urol Nephrol* 2009; (41): 473–481
- Rathi M, Ramachandran R. Sexual and gonadal dysfunction in chronic kidney disease: pathophysiology. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; (16): 214–219
- Villar E, Remontet L, Labeeuw M, Ecochard R. Effect of age, gender, and diabetes on excess death in end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; (18): 2125–2134
- Stewart-Bentley M, Gans D, Horton R. Regulation of gonadal function in uremia. *Metabolism* 1974; (23): 1065–1072
- Filocamo MT, Zanazzi M, Li Marzi V et al. Sexual dysfunction in women during dialysis and after renal transplantation. *J Sex Med* 2009; (6): 3125–3131

43. Kevenaar ME, Themmen AP, Rivadeneira F et al. A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity. *Hum Reprod* 2007; 22 (9): 2382-2388
44. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2015; 46 (2): 186-202
45. Boger RH, Bode-Boger SM. The clinical pharmacology of L-arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; (41): 79-99
46. Seethala S, Hess R, Bossola M et al. Sexual function in women receiving maintenance dialysis. *Hemodial Int* 2010; (14): 55-60
47. Leong T et al. Asymmetric dimethylarginine independently predicts fatal and nonfatal myocardial infarction and stroke in women – 24-year follow-up of the population study of women in Gothenburg. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; (28): 961-967
48. Yazici R, Altintepe L, Guney I et al. Female sexual dysfunction in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Ren Fail* 2009; (31): 360-364
49. Bailie GR, Elder SJ, Mason NA et al. Sexual dysfunction in dialysis patients treated with antihypertensive or antidepressant medications: results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (4): 1163-1170
50. Ciaraldi TP, el-Roeiy A et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; (75): 577-583
51. Buckner CL, Wilson L, Papadea CN. An unusual cause of elevated serum total beta hCG. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37 (2): 186-191
52. Durlinger AL, Kramer P, Karels B et al. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140 (12): 5789-5796
53. Furaz-Czerpak KR, Fernandez-Juarez G, Moreno-de la Higuera MA et al. Pregnancy in women on chronic dialysis: a review. *Nefrologia* 2012; 32 (3): 287-294
54. Guglielmi KE. Women and ESRD: modalities, survival, unique considerations. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20 (5): 411-418
55. Lu TM, Chung MY, Lin CC et al. Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; (6): 1566-1572
56. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (1): 62-71
57. Ravani P et al. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: A competing risks modeling approach. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; (16): 2449-2455
58. Schlesinger S, Sonntag SR, Lieb W, Maas R. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginine as Risk Markers for Total Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One* 2016; (11): e0165811
59. Toorians A, Janssen E, Laan E et al. Chronic kidney failure and sexual functioning: clinical status versus objectively assessed sexual response. *Nephrol Dial Transplant* 1997; (12): 2654-2663
60. Tosi F, Di Sarra D et al. Plasma levels of pentraxin-3, an inflammatory protein involved in fertility, are reduced in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2014; 170 (3): 401-409
61. Никольская ИГ, Новикова СВ, Будыкина ТС и др. Беременность у пациенток с хронической почечной недостаточностью: тактика ведения родоразрешения при консервативно-курабельной стадии. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2012; 12 (6): 21-28 [Nikolskaia IG, Novikova SV, Budykina TS i dr. Beremennost u pacientok s hronicheskoy pochechnoy nedostatochnostiyu: taktika vedeniya rodorazresheniya pri konservativno-kurabelnoy stadii. *Rossiyskiy vestnyk akushera-ginekologa* 2012; 12 (6): 21-28 (in Russ.)].
62. van Eps C, Hawley C, Jeffries J et al. Changes in serum prolactin, sex hormones and thyroid function with alternate nightly nocturnal home haemodialysis. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17 (1): 42-47
63. Прокопенко Е, Никольская И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью (ч. 2). *Врач* 2013; (8): 13-18 [Prokopenko E, Nikolskaia I. Beremennost u zhenshchin s hronicheskoy pochechnoy nedostatochnostiyu (ch. 2). *Vrach* 2013; (8): 13-18 (in Russ.)].
64. Pipili C, Grapsa E, Koutsobaili A et al. Pregnancy in dialysis-dependent women – the importance of frequent dialysis and collaborative care: a case report. *Hemodial Int* 2011; 15 (3): 306-311
65. Patel SM, Iqbal N et al. Effects of metformin and leuprolide acetate on insulin resistance and testosterone levels in nondiabetic postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94 (6): 2161-2166
66. Panaye M, Jolivet A, Lemoine S et al. Pregnancies in hemodialysis and in patients with end-stage chronic kidney disease: epidemiology, management and prognosis. *Nephrol Ther* 2014; 10 (7): 485-491
67. Konukoglu D, Firtina S, Serin O. The relationship between plasma asymmetrical dimethyl-L-arginine and inflammation and adhesion molecule levels in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Metabolism* 2008; (57): 110-115
68. Dunaif A, Wu X, Lee A, Amanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *AJP – Endocrinology and Metabolism* 2001; (281): 392-399
69. Sikora-Grabka E, Adamczak M et al. Serum Anti-Müllerian Hormone Concentration in Young Women with Chronic Kidney Disease on Hemodialysis, and After Successful Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41 (5): 552-560

Сведения об авторах:

Литвинов Александр Сергеевич, канд. мед. наук
Россия, 344022, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, д. 130, этаж 7. Общество с ограниченной ответственностью «Северо-Кавказский нефрологический центр», директор. Тел.: 8(938)129-47-97, e-mail: sknecf@yandex.ru
Alexander S. Litvinov, MD, PhD
Affiliations: 344022 Russia, Rostov-on-Don, M. Gorkogo st., build. 130, floor 7. The limited liability company “North-Caucasian Nephrology Center” director, Phone (938)1294797; e-mail: sknecf@yandex.ru

Бисултанова Зарета Абухусейнова
Россия, 364000, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Социалистическая, д. 4. Государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница №4 г. Грозного», отделение гинекологии, врач. Тел.: 8 (8712) 22-22-47, e-mail: 4gkb@bk.ru
Zareta A. Bisultanova, MD
Affiliations: 364000 Russia, Grozny, Socialist st., build. 4. State budgetary institution “Clinical hospital No. 4 in Grozny”, Department of gynecology physician. Phone: (8712) 22-22-47, e-mail: 4gkb@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 18.02.17 г.
Принята в печать: 04.09.17 г.

© М.Е.Стаценко, М.В.Деревянченко, 2017
УДК 616.61-036.12-06 : 616.71-003.84-007.41.001.33
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-14-21

М.Е. Стаценко¹, М.В. Деревянченко¹

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

¹ кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

M.E. Statsenko¹, M.V. Derevyanchenko¹

FEATURES OF THE STRUCTURAL AND THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS AND THE FUNCTION OF ENDOTHELIUM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH METABOLIC DISTURBANCES

¹Department of Internal Medicine: Pediatric faculty / Dental faculty of Volgograd State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить особенности структурно-функционального состояния почек и состояния эндотелия у больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с метаболическими расстройствами. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 351 больной с АГ в возрасте от 40 до 70 лет с недостигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД). Больные были разделены на четыре группы, сопоставимые по возрасту, полу, частоте встречаемости курения, длительности АГ, уровню офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний: ожирения, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа). Проводили клиническое обследование с анализом состава тела, определяли структурные и функциональные показатели почек, функциональное состояние эндотелия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены особенности изменений структурно-функциональных параметров почек у больных с изолированной АГ и у лиц с АГ в сочетании с коморбидной патологией в виде статистически значимого увеличения ширины, толщины почек, доли больных с неровным контуром почек, нарушения структуры и изменения эхогенности паренхимы, снижения канальцевой и клубочковой функций почек при сочетании АГ с метаболическими расстройствами. Отмеченные изменения структуры почек происходят параллельно с нарушением канальцевой и клубочковой функции почек при присоединении к АГ компонентов МС или СД 2-го типа. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Обнаруженные корреляционные взаимосвязи между структурно-функциональным состоянием почек и эндотелиальной дисфункцией подтверждают прогрессирование поражения почек и эндотелия при сочетании АГ с МС или СД 2-го типа.

Ключевые слова: структурно-функциональное состояние почек, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа.

ABSTRACT

THE AIM: to study the features of the structural and the functional state of the kidneys in relation to the functional state of the endothelium in patients with arterial hypertension (AH) in combination with metabolic disorders. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 351 patients with AH in the age from 40 to 70 years old with unachieved target values of arterial blood pressure (BP). Patients were divided into four groups, comparable in age, sex, frequency of smoking, duration of AH, the level of office systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), depending on the presence of concomitant diseases: obesity, MS, type 2 diabetes. Clinical examination with analysis of the body composition was performed, structural and functional parameters of the kidneys, functional state of the endothelium were determined. **RESULTS.** The study revealed regular features of changes in the structural and functional parameters of the kidneys in patients with "isolated" AH and in individuals with AH in combination with comorbid pathology in the form of a statistically significant increase of kidney volume, percentage of patients with an uneven contour of the kidneys, impaired structure and changes in echogenicity of the parenchyma, decrease tubular and glomerular functions of the kidneys when AH combines with metabolic disorders. We noted parallelism in structural and functional changes of the when MS components were attached to the AH. **CONCLUSION.** The revealed reliable correlation relationships between the structural and functional state of the kidneys and endothelial dysfunction confirm the progression of renal and endothelial damage when MS components are associated with AH.

Keywords: structural and functional state of the kidneys, endothelial dysfunction, arterial hypertension, obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes.

Стаценко М.Е. 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Тел.: 8 (8442) 38-53-57, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сохраняется стабильно высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) в Российской Федерации без тенденции к ее снижению – 48,1% среди мужчин и 40,7% – среди женщин [1]. АГ часто сочетается с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД) 2-го типа [2–5].

При всех этих патологических состояниях одним из основных органов-мишеней являются почки. В таких клинических ситуациях АГ, являясь фактором риска, с одной стороны, участвует в формировании сердечно-сосудистого континуума, а с другой – каскада, связанного с метаболическими нарушениями [6].

Вопрос об особенностях структурных и функциональных параметров почек, а также о роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании поражения почек при сочетании АГ с ожирением, МС, СД 2-го типа остается открытым.

Цель – изучить особенности структурно-функционального состояния почек и состояния эндотелия у больных с АГ в сочетании с ожирением, МС, СД 2-го типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 351 больной с АГ II–III стадий в возрасте от 40 до 70 лет с недостигнутыми целевыми значениями артериального давления (АД). За 5–7 дней до включения всем пациентам отменяли антигипертензивные препара-

ты («отмывочный период»). Больные были разделены на четыре группы в зависимости от наличия сопутствующих ожирения, МС, СД 2-го типа. Клинико-демографические параметры представлены в табл. 1.

Критериями исключения из исследования были: неконтролируемая злокачественная АГ, ожирение III степени, хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов, гемодинамически значимые пороки сердца и нарушения ритма, тяжелые заболевания эндокринной системы (кроме СД), клинически выраженная печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек (ХБП) С3б стадии и выше, зависимость от алкоголя (прием алкоголя более 30 г/сут), любые другие заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования.

Клиническое обследование включало оценку общего состояния, измерение офисного АД на обеих руках по стандартной методике, подсчет ЧСС, антропометрию с расчетом ИМТ, измерение ОТ и ОБ сантиметровой лентой, а также состава тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе «Omron BF-508» – анализировали процент содержания в организме подкожного и висцерального жира.

Определение структурных показателей почек выполняли методом ультразвукового исследования на аппарате «Siemens Sonoline G50» (Германия). Оценивали длину, ширину, толщину почек, границы, контуры, объем, структуру, эхогенность паренхимы, толщину паренхимы и центрального эхокомплекса (ЦЭК). Рассчитывали кортикаль-

Таблица 1

Клинико-демографические показатели больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1-я группа, АГ	2-я группа, АГ+ожирение	3-я группа, АГ+МС	4-я группа, АГ+СД 2-го типа
Число больных, n	126	42	62	121
Мужчины/женщины, %	38,9/61,1	47,6/52,4	32,2/67,7	28,1/71,9
Возраст, лет	58,5 [55; 63,5]	61 [56; 63]	60 [58; 63]	62 [59; 65]
ИМТ, кг/м ²	25,4 [24,3; 27,7]	32,6* [31,3; 35,6]	32,5* [29,9; 37,7]	33,8* [30,1; 36,4]
Курящие, %	12	18	23	12
Длительность АГ, лет	13,5 [10,75; 15]	18,5 [4,5; 20]	12,5 [7,25; 20]	15 [7,75; 25]
Длительность СД, лет	0	0	0	6,5 [2,75; 10]
САД офисное, мм рт. ст.	150,5 [150; 160]	155 [150; 160]	154 [150; 169,5]	155 [150; 170]
ДАД офисное, мм рт. ст.	95 [90; 99,75]	90 [90; 100]	100 [94; 100]	90 [85; 100]
ЧСС, уд/мин	68,5 [59,25; 75,25]	64 [57; 70]	70 [68; 75,5]	70 [64; 76]
ОТ/ОБ, у.е.	0,88 [0,8; 0,93]	0,94 [0,88; 1,02]	0,91 [0,84; 0,96]	0,92 [0,88; 0,99]
Подкожный жир, %	30,9 [27,7; 37,8]	40,9* [33,3; 47,7]	43,9* [33,8; 49,4]	42* [34,5; 47,9]
Висцеральный жир, %	8 [7; 12]	11* [11; 14,5]	14* [11,3; 15]	13* [11; 16]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сокращений сердца, ОТ/ОБ – соотношение окружности талии к окружности бедер; * Достоверность различий в сравнении с 1-й группой при $p < 0,017$.

ный индекс (КИ) по соотношению толщины паренхимы к толщине ЦЭК. Изучали состояние паранефральной клетчатки, подчеркнутость пирамид почки.

Функциональное состояние почек анализировали путем определения протеинурии (ПУ) по соотношению протеинурия/креатинин в утренней порции мочи (пирогалловым красным методом с помощью наборов реагентов для определения белка в моче «Юни-Тест-БМ», ООО «Эйлитон», Россия), экскреции альбумина с мочой – альбуминурии (АУ) по соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи (иммунотурбидиметрическим методом с помощью наборов «Микроальбумин – 12/22», ОАО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия), уровня β_2 -микроглобулинов в спонтанной дневной порции мочи – методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа – ELISA с использованием иммуноферментных наборов «Orgentec» (Германия), креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [7].

Функцию эндотелия оценивали по концентрации метаболитов оксида азота (NO) в сыворотке крови и моче колориметрическим методом по совокупности NO_3^- и NO_2^- с помощью реакции Грисса («BioVision», США); уровню эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови и моче – определяли количественным сэндвич-иммуноферментным методом («R&D Systems», США & Канада).

Сосудистый компонент эндотелиальной функции анализировали после проведения окклюзионной пробы в течение 3 мин двумя методами:

1. С использованием лазерной доплеровской флоуметрии микроциркуляции крови на аппарате «ЛАКК ОП» (НПО «Лазма», Россия) – анализировали показатель микроциркуляции (М) в перфузионных единицах (пф. ед.) и резерв капиллярного кровотока (РКК) в процентах. Выделяли следующие типы микроциркуляции: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойно-стазический. Основными критериями считали соотношение М в покое и РКК при проведении окклюзионной пробы [8].

2. С помощью сфигмографической приставки на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр-8/Е» (Россия) в стандартных условиях изучали эндотелийзависимую вазодилатацию путем оценки изменения скорости распространения пульсовой волны по артериям мышечного типа (СРПВм.) на фоне реактивной гиперемии (нормальной пробой считали снижение СРПВм. от 15

до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм. после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм. в покое) [9].

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2010» и программы «STATISTICA 10.0» («StatSoft, Inc»). Была применена описательная статистика. Данные представлены в виде $\text{Me}[Q1;Q2]$, где Me – медиана, $[Q1;Q2]$ – 25 и 75 процентиля соответственно, для качественных величин – частоты встречаемости (%). Нормальность распределения показателей оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Критерию нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей. Множественное сравнение признаков независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. При наличии достоверных различий по критерию Краскела–Уоллиса использовали попарное сравнение групп по Манну–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,017$ при сравнении с контрольной 1-й группой и $p < 0,0085$ при сравнении остальных групп между собой. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008 г.), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.

Проведение клинического исследования одобрено Региональным этическим комитетом – протокол одобрения № 192 – 2014 от 11.03.2014 г. Информированное согласие было получено у участников исследования до начала выполнения любых процедур.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее низкие значения ИМТ, доли содержания подкожного и висцерального жира были выявлены у пациентов 1-й группы (см. табл. 1).

При анализе данных структурного состояния почек (табл. 2) выявлены следующие различия:

ширина правой и левой почек были статистически значимо выше у пациентов 4-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы. Толщина обеих почек достоверно больше у больных с АГ в сочетании с ожирением ($p=0,016$), МС ($p=0,016$), СД 2-го типа ($p=0,0076$) в сравнении с пациентами без коморбидной патологии.

Неровный (бугристый) контур чаще визуализировался среди лиц с сочетанием АГ и МС, а также АГ и СД 2-го типа в сравнении с лицами с изолированной АГ.

Сохраненный объем паренхимы почек статистически чаще выявлен у больных с АГ без коморбидной патологии по сравнению с больными с ожирением, СД 2-го типа. Несмотря на наличие достоверных различий между 1-й и 4-й группами по показателю толщины ЦЭК ($p=0,006$) расчетный параметр КИ был сопоставим внутри изучаемых четырех групп, хотя и отмечена тенденция к его снижению у больных с МС и СД 2-го типа в

сравнении с лицами с «изолированной» АГ.

Среди больных с АГ преобладала однородная структура паренхимы почек, в то время как у пациентов с сочетанием АГ и ожирения, МС, СД 2-го типа статистически значимо чаще визуализировалась однородная, с умеренными диффузными изменениями паренхимы. Патологические изменения эхогенности паренхимы в виде ее умеренного повышения чаще встречались у больных с АГ и МС, чем у больных с АГ, смешанная эхогенность – чаще у пациентов с сочетанием АГ и ожирения или СД 2-го типа в сравнении с лицами с АГ без сопутствующих заболеваний.

Во всех группах границы обеих почек были четкими, паранефральная клетчатка не изменена, не было выявлено подчёркнутости пирамид почки.

При оценке функционального состояния почек (табл. 3) не выявлено достоверных различий между изучаемыми группами по концентрации β_2 -микроглобулина в моче, характеризующей

Таблица 2

Структурное состояние почек больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1-я группа, АГ		2-я группа, АГ+ожирение		3-я группа, АГ+МС		4-я группа, АГ+СД 2-го типа	
	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП	ПП	ЛП
Длина, мм	103 [99,5; 108]	100 [99,5; 107]	108 [103,5; 111]	105 [98,8; 110]	101 [100; 106]	105,5 [100,8; 109]	109,5 [97; 117,8]	113 [104,5; 116]
Ширина, мм	50 [47,5; 55]	50 [49; 53]	54 [49,3; 58,5]	56,5 [54; 60]	50,5 [48,8; 54,8]	52,5 [48,8; 58,3]	59* [56; 63,5]	57* [54; 69,5]
Толщина, мм	44 [43; 47,5]	48 [46; 50,5]	54,5* [51,8; 56,5]	55,5* [54,8; 57]	56* [50,5; 51,8]	54* [48,8; 57,3]	52* [48; 58]	52* [46,8; 55,5]
Контур:	107	107	36 (85,7)	36 (85,7)	44* (71)	44* (71)	79* (65,3)	79* (65,3)
ровный, абс. число (%)	(84,9)	(84,9)						
неровный, абс. число (%)	19 (15,1)	19 (15,1)	6 (14,3)	6 (14,3)	18* (29)	18* (29)	42* (34,7)	42* (34,7)
Объем паренхимы:	126 (100)	126 (100)	32* (76,2)	32* (76,2)	54* (87,1)	54* (87,1)	89* (73,6)	89* (73,6)
сохранен, абс. число (%)								
снижен, абс. число (%)	0 (0)	0 (0)	5 (11,9)	5 (11,9)	8* (12,9)	8* (12,9)	32* (26,4)	32* (26,4)
повышен, абс. число (%)	0 (0)	0 (0)	5 (11,9)	5 (11,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
КИ, у.е.	2,0 [1,83; 2,11]	2,0 [1,94; 2,12]	2,2 [1,6; 2,7]	2,2 [1,6; 2,5]	1,7 [1,5; 1,7]	1,6 [1,5; 1,8]	1,9 [1,8; 2,2]	1,9 [1,8; 2,2]
Структура паренхимы:	19 (15,1)	19 (15,1)	0* (0)	0* (0)	0* (0)	0* (0)	2* (1,7)	2* (1,7)
однородна, абс. число (%)								
однородна, с умеренными диффузными изменениями, абс. число (%)	107 (84,9)	107 (84,9)	42* (100)	42* (100)	62* (100)	62* (100)	117* (96,7)	117* (96,7)
с выраженными диффузными изменениями, абс. число (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,7)	2 (1,7)
Эхогенность паренхимы:	19 (15,1)	19 (15,1)	0* (0)	0* (0)	0* (0)	0* (0)	17 (14)	17 (14)
обычная, абс. число (%)								
умеренно повышена, абс. число (%)	107 (84,9)	107 (84,9)	32 (76,2)	32 (76,2)	62* (100)	62* (100)	87 (72)	87 (72)
понижена, абс. число (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
смешанная, абс. число (%)	0 (0)	0 (0)	10* (23,8)	10* (23,8)	0 (0)	0 (0)	17* (14)	17* (14)

Примечание. ПП – правая почка, ЛП – левая почка. * Достоверность различий в сравнении с 1-й группой при $p<0,017$.

функцию проксимальных почечных канальцев, а также по уровню ПУ и СКФ, в большей степени ассоциирующихся функцией клубочков почек. Однако отмечен меньший процент пациентов с клинически значимым снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² среди лиц 1-й группы по сравнению с больными 3-й или 4-й групп.

По мере присоединения к АГ компонентов МС или СД 2-го типа установлен достоверный рост уровня альбуминурии с 23,3 мг/г в 1-й группе до 225,5 мг/г в 4-й группе (см. табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлены средней силы высокодостоверные взаимосвязи между структурой и функцией почек: АУ и шириной почек ($r=0,439$), неровным контуром ($r=0,383$), толщиной почек ($r=0,4$), толщиной ЦЭК ($r=0,373$) соответственно, а также СКФ и толщиной почек (0,323) и паренхимы (0,377).

Группы были сопоставимы по концентрации ЭТ-1 и метаболитов NO в сыворотке крови и моче (табл. 4). При анализе сосудистого компо-

нента эндотелиальной функции отмечено, что гиперемический тип микроциркуляции встречался достоверно чаще у пациентов с АГ и МС или СД 2-го типа, чем у пациентов с АГ без коморбидной патологии. Спастический тип зафиксирован у больных 1-й группы в 3 раза чаще по сравнению с пациентами 3-й группы. Нормальная окклюзионная проба в 1-й группе встречалась в 2 раза чаще по сравнению с 4-й группой. При этом парадоксальная проба достоверно чаще наблюдалась среди больных с АГ и СД 2-го типа по сравнению с пациентами с АГ без сопутствующей патологии.

Анализ взаимосвязей между структурно-функциональным состоянием почек и функциональным состоянием эндотелия показал наличие статистически значимых корреляций между ЭТ-1 и шириной почки ($r=0,526$), неровным контуром ($r=0,368$), ПУ ($r=0,321$), а также между NO в моче и СКФ ($r=-0,295$), объемом ($r=0,321$) и структурой паренхимы ($r=0,383$).

Таблица 3

Функциональное состояние почек больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1-я группа, АГ	2-я группа, АГ+ожирение	3-я группа, АГ+МС	4-я группа, АГ+СД 2-го типа
ПУ, мг/г	264,2 [116,9; 583,3]	271,1 [154,2; 336,8]	293 [110,3; 481,7]	372,5 [159,4; 691,0]
АУ, мг/г	23,3 [9,3; 44,9]	104,2* [43,5; 369,1]	132,2* [88,3; 228,4]	225,5* [105; 329,2]
β_2 -микроглобулин в моче, мг/л	0,318 [0,2; 0,552]	0,554 [0,413; 0,789]	0,739 [0,548; 0,879]	0,683 [0,263; 3,9]
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	69 [61; 75]	67,5 [60; 74]	57 [51,8; 67,8]	63 [55; 70]
СКФ (СКД-ЕРІ) < 60 мл/мин/1,73 м ² , %	23,8	31	53,2*	47,9*

Здесь и в табл. 4: * Достоверность различий в сравнении с 1-й группой при $p < 0,017$.

Таблица 4

Функциональное состояние эндотелия больных, включенных в исследование (Ме [25%;75%])

Показатель	1-я группа, АГ	2-я группа, АГ+ожирение	3-я группа, АГ+МС	4-я группа, АГ+СД 2-го типа
Метаболиты NO в сыворотке крови, мкмоль	26,0 [21,1; 30,9]	24,1 [19,9; 24,1]	26,8 [22,3; 29,3]	22,3 [13,6; 37,2]
Эндотелин-1 в сыворотке крови, пг/мл	1,32 [1,18; 1,42]	1,43 [1,42; 1,44]	1,36 [1,24; 1,78]	1,50 [1,26; 1,99]
Метаболиты NO в моче, мкмоль	535,4 [372,4; 907,2]	675,3 [415,5; 927,4]	358,4 [249,3; 615,2]	436,4 [289,8; 804,6]
Эндотелин-1 в моче, пг/мл	0,14 [0,11; 0,22]	0,25 [0,13; 0,37]	0,21 [0,1; 0,41]	0,15 [0,13; 0,19]
М, пф.ед.	24,9 [22,4; 33,5]	27,4 [19,4; 34,7]	28,5 [24,6; 33,5]	25,4 [21,6; 28,7]
РКК, %	130,0 [111,5; 165,7]	125,6 [114,6; 150,4]	110,9 [119,2; 137,0]	122,7 [114,6; 137,1]
Нормоциркуляторный тип микроциркуляции, %	62,8	61,9	51,6	51,2
Гиперемический тип микроциркуляции, %	21,4	21,4	43,5*	38,8*
Спастический тип микроциркуляции, %	15,8	16,7	4,9*	7,4
Застойно-стазический тип, %	0	0	0	2,6
Нормальная окклюзионная проба, %	27,8	23,8	14,5	12,4*
Сниженная окклюзионная проба, %	50	40,5	22,6*	32,2*
Низкая окклюзионная проба, %	6,3	19	45,2*	15,7*
Парадоксальная окклюзионная проба, %	15,9	16,7	17,7	39,7*

ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимый рост ИМТ среди лиц 2-, 3- и 4-й групп по сравнению с лицами 1-й группы связан с закономерным увеличением уровня подкожного и висцерального жира у больных с АГ в сочетании с ожирением, МС, СД 2-го типа. В настоящее время принята концепция о том, что жировая ткань (в большей мере висцеральный жир) является сложным гормонально-активным «метаболическим» органом, играющим важнейшую роль в регуляции энергетического баланса и гомеостаза всего организма в целом [10]. Адипоциты активно продуцируют широкий спектр гормонов и цитокинов, участвующих в метаболизме глюкозы (адипонектин, резистин и др.), липидов (белок, переносящий эфиры холестерина), в воспалении (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6), коагуляции (ингибитор активации плазминогена-1), регуляции АД (ангиотензиноген, ангиотензин II), пищевом поведении (лептин), а также влияющих на обменные процессы и функциональную активность различных органов и тканей [11]. Поражение почек при ожирении связано как с ауто- и паракринным воздействием гормонов и цитокинов жировой ткани, так и нарушениями почечной и системной гемодинамики, влиянием инсулинорезистентности и дислипидемии [10, 12–18]. У больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при избыточной массе тела и ожирении при сопоставимом уровне АД и тяжести сердечной недостаточности отмечается значимое ухудшение функции почек [19, 20].

Достоверное увеличение ширины почек у больных с АГ и СД 2-го типа, а также толщины почек у пациентов с АГ в сочетании с ожирением, МС, СД 2-го типа в сравнении с пациентами с АГ без сочетанной патологии вероятно обусловлено накоплением жировой ткани в почечных пазухах, а также пролиферацией эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, что опосредованно вызывает гипертрофию клубочков [21].

С ростом факторов риска от МС к СД 2-го типа процент больных с АГ с неровным (бугристым, с втяжениями) контуром почек увеличивался, что может также косвенно свидетельствовать о фиброзировании почечной ткани [21–23]. У больных с АГ в сочетании с ожирением, МС, СД 2-го типа чаще регистрировались изменения архитектоники паренхимы, что возможно связано с индуцированием лептином продукции коллагена 1-го типа мезенгиальными клетками и фиброгенезом в почечной ткани [21].

Несмотря на то, что рецепторы к лептину находятся в клетках канальцевого эпителия и можно было предположить увеличение концентрации β_2 -микроглобулинов в моче у больных с АГ в сочетании с коморбидной патологией, нами не выявлено статистически значимых различий между группами по этому показателю, хотя и отмечена тенденция к увеличению концентрации β_2 -микроглобулинов в моче в 1,7–2,3 раза у больных с АГ и ожирением, МС, СД 2-го типа по сравнению с больными с «изолированной» АГ [10].

Достоверное увеличение числа пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² среди больных с АГ в сочетании с МС и СД 2-го типа можно объяснить относительным дефицитом массы нефронов в условиях повышенной общей массы тела, развитием и прогрессированием внутривисцеральной гипертензии, сопровождающейся пролиферацией клеток клубочка, гиперпродукцией компонентов межклеточного матрикса, накоплением его в области мезангиума, увеличением продукции вещества базальной мембраны клубочка и ее утолщением, нарушением ее проницаемости [22, 24–25]. Снижение перфузии почек вследствие механического сдавления почечных вен, лимфатических сосудов и почечной паренхимы, а также повышение внутривисцерального давления способствует развитию воспалительного процесса и фиброза в интерстициальной ткани почек [26].

Закономерный десятикратный рост уровня АУ при присоединении к АГ факторов риска ожирения, МС, СД 2-го типа у больных с АГ ассоциирован с повреждением гломерулярных эндотелиоцитов [21].

Достоверно более высокая частота встречаемости спастического гемодинамического типа микроциркуляции у пациентов с «изолированной» АГ в сравнении с пациентами с АГ и коморбидной патологией обусловлена спазмированием артериол, замедлением кровотока, усилением агрегации эритроцитов, а также снижением гемоперфузии [27, 28]. Преобладание патологического гиперемического гемодинамического типа микроциркуляции среди больных с АГ и МС, АГ и СД 2-го типа связано со значительным повышением числа функционирующих капилляров, увеличением их извитости, расширением микрососудов, повышением проницаемости сосудистой стенки, ростом амплитуд сердечных колебаний за счет увеличения потока крови из артерий в микроциркуляторное русло [28, 29].

Уже у больных с АГ без сопутствующих ожирения, МС, СД 2-го типа отмечается низкий про-

цент лиц с нормальной окклюзионной пробой при измерении СРПВм., что может свидетельствовать о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации. Статистически значимый рост числа больных с преобладанием парадоксальной реакции на окклюзионную пробу среди лиц с АГ и СД 2-го типа по сравнению с лицами с АГ без коморбидной патологии подтверждает прогрессирование эндотелиальной дисфункции по мере присоединения ожирения, компонентов МС и СД 2-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что сочетание АГ с метаболическими нарушениями сопровождается изменением структурно-функциональных параметров почек в виде увеличения объема почек, неровности их контура, нарушения структуры и изменения экстенсивности паренхимы, снижения функций канальцев и клубочков. Следует отметить, что нам не удалось выявить значимых различий в зависимости от характера коморбидности, независимо от того, были ли это компоненты МС или СД 2-го типа. Это представляется важным, так как считается, что СД оказывает наиболее негативное влияние на морфофункциональные особенности почек. Не отрицая данный тезис, хочется обратить внимание на то, что в исследование были включены только пациенты, у которых не были достигнуты целевые значения АД. Можно предположить, что именно это обстоятельство «уравнивает» значимость СД 2-го типа и МС как факторов риска прогрессирования ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Метод. реком., ред. Бойцов СА и Чучалин АГ. М., 2014; 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>. [Clinical follow-up of patients with chronic non-infectious diseases and patients at high risk of their development. Guidelines. Ed. Boytsova SA and Chuchalina AG. Moscow, 2014; 112 pp. Internet resource: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru> (In Russ.)]
2. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4 пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; 3: 5–26 [Russian recommendations on the diagnosis and treatment of hypertension (4 revision). *Sistemnyye gipertenzii* 2010; 3: 5–26 (In Russ.)]
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151
4. Казымов МС, Фишман ББ, Вебер ВР и др. Половозрастные характеристики распространенности артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа с ожирением. *Тер Арх* 2009; 81 (4): 73–75 [Kazymov MS, Fishman BB, Veber VR i dr. Sex- and age-specific characteristics of arterial hypertension prevalence in type 2 diabetes mellitus patients with obesity. *Ter Arkh* 2009;81(4):73–5 (In Russ.)]
5. Нестеров ЮИ, Полтавцева ОВ, Лазарева ОА, Тепляков АТ. Метаболический синдром: распространенность среди амбулаторных больных с артериальной гипертензией, эффективность лечения. *Клин Мед (Москва)*. 2008; 86 (2): 67–70 [Nesterov Iul, Poltavtseva OV, Lazareva OA, Teplyakov AT. Metabolic syndrome: prevalence among outpatients with arterial hypertension, the efficacy of treatment. *Klin med (Moscow)* 2008;86(2):67–70 (In Russ.)]
6. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ, Титаренко МН, Пастухова ОР. Кардиоренальные взаимоотношения у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Нефрология* 2014; 18(5): 44–51 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Titarenko MN, Pastukhova OR. Cardiorenal relationships in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes. *Nephrology* 2014; 18 (5): 44–51 (In Russ.)]
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612
8. Маколкин ВИ, Подзолков ВИ, Павлов ВИ. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. *Кардиология* 2002; 7: 36–40 [Makolkin VI, Podzolkov VI, Pavlov VI. The state of microcirculation in hypertensive disease. *Kardiologiya* 2002; 7: 36–40 (In Russ.)]
9. Илюхин ОВ, Илюхина МВ, Калганова ЕЛ и др. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность* 2005; 1: 16–18 [Ilyukhin OV, Ilyukhina MV, Kalganova EL i dr. Rate of pulse wave propagation in the evaluation of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2005; 1: 16–18 (In Russ.)]
10. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Тыщенко ИА и др. Висцеральное ожирение как маркер риска мультиорганного поражения. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2017; 1(61):10–15 [Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA i dr. Visceral obesity as a marker of multi-organ damage risk. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2017; 1 (61): 10–15 (In Russ.)]
11. Foster MT, Pagliassotti MJ. Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion: Beyond anatomic location. *Adipocyte* 2012;1(4):192–199
12. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C. World Kidney Day Steering Committee. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *Am J Nephrol* 2017;45(3):283–291. doi: 10.1159/000458467
13. Navarro Diaz M. Consequences of morbid obesity on the kidney. Where are we going? *Clin Kidney J* 2016;9(6):782–787
14. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010;285:17271–17276
15. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7:75–88
16. Artunc F, Schleicher E, Weigert C et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nature Reviews Nephrology* 2016;12, 721–737 doi: 10.1038/nrneph.2016.145
17. Olsen N, Iseki K, Kramer H et al. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Nephrology* 2017;13,181–190 doi:10.1038/nrneph.2016.191
18. Agati V, Chagnac A, de Vries APJ et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature Reviews Nephrology* 2016;12,453–471 doi:10.1038/nrneph.2016.75; <http://www.nature.com/nrneph/journal/v12/n8/full/nrneph.2016.75.html>
19. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ, Шилина НН, и др. Функциональное состояние почек у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением. *Нефрология* 2016;20(5):43–49 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Shilina NN i dr. Functional state of the kidneys in patients with cardiovascular diseases and obesity *Nephrology*. 2016; 20 (5): 43–49 (In Russ.)]
20. Румянцев АШ, Шишкин АН, Минкин СР, Шевелева МА. Особенности кардиоренального континуума у пациентов с

метаболическим синдромом. *Нефрология* 2016;20(5):75-83 [Rumyantsev AS, Shishkin AN, Minkin SR, Sheveleva MA. Features of cardiorenal relationships in patients with metabolic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(5):75-83. (In Russ.)]

21. Gunter W, Ziyadeh Fuad N. Leptin and renal fibrosis. W. Gunter (ed.): Obesity and the kidney. *Contr Nephrol Basel Karger* 2006; 151: 175-183

22. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015;13;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697

23. Dwyer TM, Bigler SA, Moore NA et al. The altered structure of renal papillary outflow tracts in obesity. *Ultrastruct Pathol* 2000;24:251-257

24. 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

25. Wickman C, Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Semin Nephrol* 2013; 33(1):14-22. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.006

26. D'Elia, Roshan JA, Maski B. Manifestation of renal disease in obesity: pathophysiology of obesity-related dysfunction of the kidney. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2009;2: 39-49

27. Стаценко МЕ, Деревянченко МВ, Титаренко МН, Пастухова ОР. Нарушения микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2015;19(5):57-63 [Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Titarenko MN, Pastukhova OR. Disturbances of microcirculation of the skin in patients with arterial hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus depending on the stage of chronic kidney disease. *Nephrology* 2015; 19 (5): 57-63 (In Russ.)]

28. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М., 2005. – 256 с [Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry of microcirculation. Moscow 2005. – 256 p. (In Russ.)]

29. Козлов ВИ. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2006; 5(2): 84-101 [Kozlov VI. The system of blood microcirculation: clinical and morphological aspects of the study. *Regional circulation and microcirculation*. 2006; 5 (2): 84-101]

Сведения об авторах:

Проф. Стаценко Михаил Евгеньевич, д-р мед. наук 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Проректор по научной работе, заведующий кафедрой. Тел.: 8-(8442) 38-53-57; 53-23-35, e-mail: mestatsenko@rambler.ru

Prof. Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DmedSci., Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine: Pediatric faculty / Dental faculty of Volgograd State Medical University, Affiliations: 400131, Pavshih Bortsov sq., 1, Volgograd, Russia, Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, the Department of Internal Medicine: Pediatric faculty / Dental faculty. Phone: 8- (8442) 38-53-57; 53-23-35, E-mail: mestatsenko@rambler.ru

Деревянченко Мария Владимировна, канд. мед. наук 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов. Ассистент кафедры. Тел.: 8-902-386-69-40, E-mail:derevjanchenko@gmail.com

Maria Derevjanchenko, MD, PhD, assistant of Professor, Department of Internal Medicine: Pediatric faculty / Dental faculty of Volgograd State Medical University, Affiliations: 400001, Pugachevskaya str., app. 5G, flat 2, Volgograd, Russia. Phone: 8-902-386-69-40; E-mail:derevjanchenko@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.04.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.

© М.М.Батюшин, Х.З.Гадаборшева, И.В.Сарвилина, Д.Г.Пасечник, Е.А.Синельник, Н.В.Антипова, Е.С.Левицкая, Н.Б.Бондаренко, 2017
УДК 616.24-02 : 616.61-036.12
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-22-27

*М.М. Батюшин¹, Х.З. Гадаборшева², И.В. Сарвилина³, Д.Г. Пасечник⁴,
Е.А. Синельник⁵, Н.В. Антипова⁶, Е.С. Левицкая¹, Н.Б. Бондаренко¹*

ВЗАИМОСВЯЗЬ MCP-1 И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

¹Кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета, ²нефрологическое отделение Ростовского государственного медицинского университета, ³Медицинский центр «Новомедицина»; ⁴кафедра патологической анатомии, ⁵патологоанатомическое отделение Областной больницы №2, ⁶нефрологическое отделение Областной больницы №2, г. Ростов-на-Дону, Россия

*M.M. Batiushin¹, H.Z. Gadaborsheva², I.V. Sarvilina³, D.G. Pasechnik⁴,
E.A. Sinel'nik⁵, N.V. Antipova⁶, E.S. Levitskaja¹, N.B. Bondarenko¹*

THE RELATIONSHIP OF MCP-1 AND TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

¹Department of internal diseases № 2, Rostov state medical University, ²Nephrology Unit Rostov state medical University, ³Medical center "Novomedicine", ⁴Department of pathological anatomy Rostov state medical University, ⁵Unit of pathological anatomy Rostov Regional hospital № 2, ⁶Nephrology Unit Rostov Regional hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение взаимосвязи сывороточных концентраций MCP-1 с различными клинико-морфологическими проявлениями воспалительного и фибротического процесса в почечной паренхиме при хроническом гломерулонефрите. **ПАЦЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было обследовано 80 больных с хроническим гломерулонефритом. У 30 пациентов был выявлен нефротический, у 50 пациентов – нефритический синдром. Средний возраст пациентов составил 35,7±13 лет, из них лиц мужского пола – 52, женского – 28. Средняя продолжительность нефрита составила 5,0±2,8 года. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, оценивали уровень креатинина и мочевины крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП). Также определяли уровень MCP-1 в сыворотке крови, проводили пункционную нефробиопсию (световая микроскопия, иммунофлюоресцентный анализ, электронная микроскопия) с расчетом выраженности тубулоинтерстициального фиброза. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По мере повышения уровня MCP-1 в сыворотке крови происходит увеличение выраженности фиброза ($r = 0,23$, $p < 0,05$). Были выявлены корреляционные взаимосвязи между MCP-1 и мочевиной крови, как исходной (до лечения), так и на фоне лечения и 9-месячного наблюдения за больными ($r=0,56$, $p < 0,0001$, $r=0,56$, $p < 0,0001$). Статистически значимой взаимосвязи с креатинином крови ($r=0,08$, $p=0,5$) или СКФ ($r=-0,04$, $p=0,7$) обнаружено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Продemonстрирована взаимосвязь MCP-1 сыворотки крови с выраженностью ТИФ, тем самым доказана роль MCP-1-опосредованного механизма прогрессирования ТИФ при хроническом гломерулонефрите. Не выявлено влияния повышенных уровней MCP-1 на частоту встречаемости ТИФ и ее компонентов, что, вероятно, свидетельствует о превалировании других MCP-1-неопосредованных механизмов в формировании ТИФ, сохраняя за MCP-1 роль только в его прогрессировании. Выявление взаимосвязи MCP-1 с отложениями депозитов IgA в мезангии и капиллярных петлях, вероятно, свидетельствует о роли MCP-1 в развитии IgA-нефропатии, однако данное исследование не демонстрирует, какова эта роль.

Ключевые слова: моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, хроническая болезнь почек, тубулоинтерстициальный фиброз.

ABSTRACT

THE AIM: to study relationship between MCP-1 concentrations with various clinical and morphological manifestations of inflammatory and fibrotic process in renal parenchyma in chronic glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS:** 80 patients with chronic glomerulonephritis were examined. We revealed nephrotic syndrome in 30 patients and nephritic syndrome in 50 patients. Mean age of patients was 35,7±13 years, among them male - 52, female - 28. Average duration of nephritis was 5,0±2,8 years. All patients was performed general examination, estimated creatinine and urea levels of blood serum, calculated glomerular filtration rate (CKD-EPI). Also determined MCP-1 level in blood serum, performed needle nephrobiopsy (optical microscopy, immunofluorescent assay, electron microscopy) with calculation of tubulointerstitial fibrosis activity. **RESULTS.** Due to increase of MCP-1 level in blood serum increases fibrosis severity ($r = 0,23$, $p < 0,05$). Revealed correlation relationship between MCP-1 level and urea of blood initial (before treatment) as well as on treatment and 9 month observation of the patients ($r=0,56$, $p < 0,0001$, $r=0,56$, $p < 0,0001$). No statistically significant relationship with creatinine level ($r=0,08$, $p=0,5$)

Гадаборшева Х.З. 344111, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, нефрологическое отделение. Тел.: 8(928)144-06-06, E-mail: gadaborshev06@mail.ru

or GFR ($r=-0,04$, $p=0,7$) was found. **CONCLUSION.** Showed relationship between MCP-1 level of blood serum with tubular interstitial fibrosis severity, by that is proved the role of MCP-1-mediated mechanism of tubular interstitial fibrosis progression in chronic glomerulonephritis. Determined no influence of increased MCP-1 levels on tubular interstitial fibrosis and its components occurrence which is probably an indication of the prevalence of other MCP-1-mediated mechanisms in formation of tubular interstitial fibrosis, reserving for MCP-1 only the role of tubular interstitial fibrosis progression. Revealing the relationship of MCP-1 with IgA deposits in mesangium and anes capilly loops can probably prove the role of MCP-1 in IgA-nephropathy development, but this study doesn't show which role is it.

Keywords: monocyte chemoattractant protein-1, chronic kidney disease, tubule interstitial fibrosis.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие внимание исследователей обращено на механизмы развития и прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) при хронических гломерулонефритах [1]. Более полувека назад в работах проф. М.Я. Ратнер была показана роль ТИФ в качестве фактора риска хронической почечной недостаточности (ХПН). Маркерная верификации участников ТИФ позволила бы думать о путях коррекции данного процесса. В качестве вероятного маркера развития и прогрессирования ТИФ при хроническом гломерулонефрите может рассматриваться МСР-1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1).

МСР-1 относится к большому семейству хемотаксических цитокинов, вызывающих миграцию лейкоцитов в зону воспаления, и является белком с четырьмя цистеиновыми остатками. Целый ряд провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α , тромбоцитарный фактор роста (PDGF), индуцируют экспрессию гена МСР-1 [2]. Синтез МСР-1 осуществляют моноциты и резидентные почечные клетки. В частности, мезангиальные клетки и клетки тубулярного эпителия продуцируют МСР-1 в ответ на стимуляцию интерлейкином-1, фактором некроза опухоли- α , интерфероном- γ . Есть единичные работы об экспрессии МСР-1 на поверхности подоцитов. Экспрессия МСР-1 на мезангиальных клетках повышается, если их предварительно обработать эндотелином-1, при этом также усиливаются миграционные процессы моноцитов [3]. Поскольку МСР-1 является фактором привлечения в зону воспаления моноцитов и макрофагов, а их активность связана, в том числе, с активизацией ТИФ, можно предположить, что МСР-1, наряду с другими факторами, играет важную роль в развитии тубулоинтерстициального воспаления и фиброза при хроническом гломерулонефрите. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи сывороточных концентраций МСР-1 с различными клинко-морфологическими проявлениями воспалительного и фибротического процесса в почечной паренхиме при хроническом гломерулонефрите.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 80 больных с хроническим гломерулонефритом, из них 42 пациента имели IgA-нефропатию, 16 – фокально-сегментарный гломерулосклероз, 9 – мембранозную нефропатию, 9 – болезнь минимальных изменений, 2 – IgM-нефропатию, 1 – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит I и 1 – типа III. У 30 пациентов был выявлен нефротический, у 50 пациентов – нефритический синдром. Пациентов включали в исследование в период обострения болезни. Все они получали терапию согласно рекомендациям Научного общества нефрологов России. Спустя 9 мес осуществляли повторный мониторинг ряда анализов в соответствии с целями исследования. Средний возраст пациентов составил $35,7 \pm 1,3$ года, из них лиц мужского пола – 52, женского – 28. Средняя продолжительность нефрита составила $5,0 \pm 2,8$ года. Хроническая болезнь почек (ХБП) С1 стадии выявлена у 38 пациентов, С2 стадии – у 25, С3А ст. – у 11, С3Б ст. – у 4 больных.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, включавшее в себя оценку жалоб, объективного статуса. Из биохимических тестов оценивали уровень креатинина и мочевины крови, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП). Также определялся уровень МСР-1 в сыворотке крови. Всем пациентам проводили пункционную нефробиопсию (световая микроскопия, иммуофлюоресцентный анализ, электронная микроскопия) и в качестве дополнительного метода осуществляли расчет выраженности тубулоинтерстициального фиброза в процентах с формированием рангов в соответствии с Оксфордской классификацией оценки ТИФ при IgA-нефропатии.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 10.0» («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

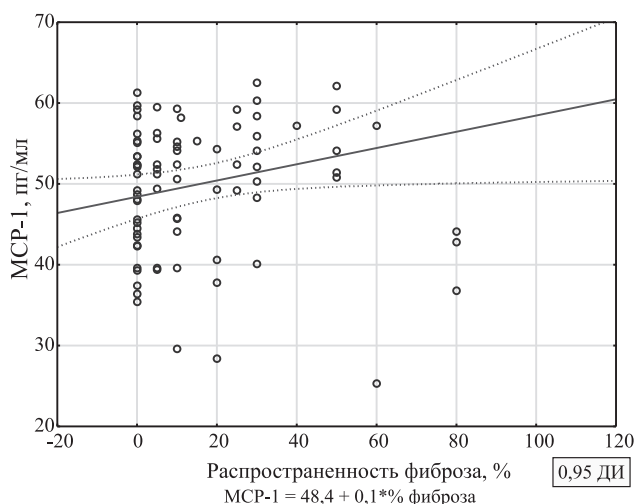


Рис. 1. Взаимосвязь распространенности фиброза и МСР-1.

помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки влияния МСР-1 на развитие и выраженность ТИФ при хроническом гломерулонефрите нами были выбраны несколько статистических приемов. Был осуществлен корреляционный анализ выраженности фиброза (в %) и сывороточного уровня МСР-1. По мере повышения уровня МСР-1 в сыворотке крови происходит увеличение выраженности фиброза ($r = 0,23$, $p < 0,05$) (рис. 1).

Конечным клиническим исходом ТИФ, как и гломерулосклероза, является снижение СКФ и развитие терминальной почечной недостаточности (тПН), поэтому, изучив взаимосвязь МСР-1 с СКФ, креатинином и мочевиной сыворотки кро-

ви, можно было бы предположительно продемонстрировать влияние МСР-1 на развитие тПН.

В ходе статистического анализа было показано наличие корреляционной взаимосвязи между МСР-1 и мочевиной крови, как исходной (до лечения), так и на фоне лечения и 9-месячного наблюдения за больными ($r = 0,56$, $p < 0,0001$; $r = 0,56$, $p < 0,0001$), однако статистически значимой взаимосвязи с креатинином крови ($r = 0,08$, $p = 0,5$) или СКФ ($r = -0,04$, $p = 0,7$) обнаружено не было (рис. 2).

Полученные результаты представляются на первый взгляд необычными, поскольку наиболее достоверным признаком дисфункции почек является снижение СКФ, а не повышение мочевины крови. Вместе с тем, мочевина принадлежит к числу метаболитов, элиминация которого из организма происходит не только путем клубочковой фильтрации, но и путем секреции. Последняя претерпевает серьезные изменения в первую очередь при канальцевых поражениях, которые, в конечном счете, приводят к развитию ТИФ. Это совпадает с данными ряда исследований о реализации эффектов МСР-1 преимущественно в интерстициальной ткани.

Следующим статистическим приемом явилась оценка взаимосвязи МСР-1 и ТИФ с помощью анализа частот встречаемости признаков фиброза в группах с повышенным (≥ 50 пг/мл, 35 пациентов) и сниженным (< 50 пг/мл, 45 пациентов) уровнем МСР-1 в крови. Такое деление на группы было проведено по медиане МСР-1. Не было выявлено достоверных различий в группах по уровням мочевины ($6,7 \pm 0,4$ против $6,3 \pm 0,5$ ммоль/л, $p = 0,4$), креатинина сыворотки ($108,5 \pm 5,7$ против $93,4 \pm 7,2$ мкмоль/л, $p = 0,1$) и СКФ ($79,9 \pm 3,7$ против $87,5 \pm 5,4$

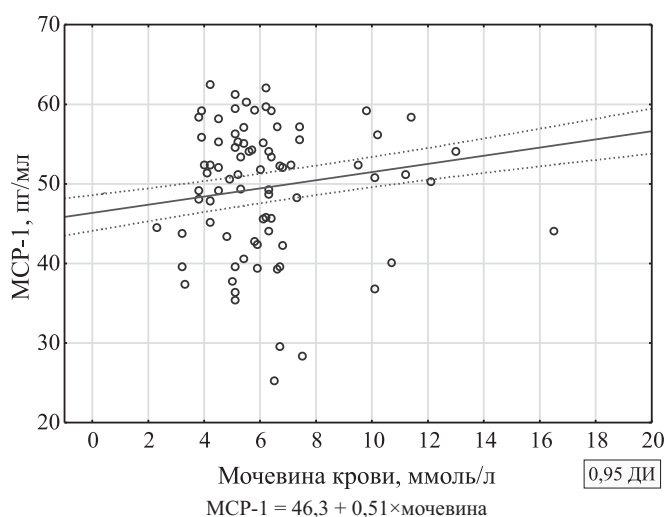
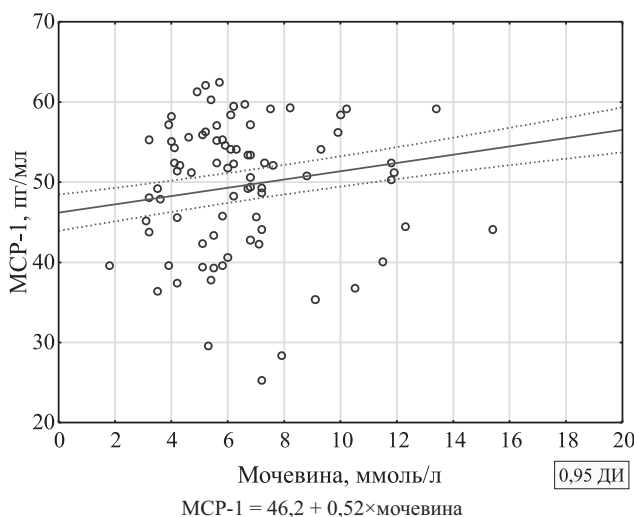


Рис. 2. Взаимосвязь МСР-1 с мочевиной крови исходной (левый график) и на фоне лечения и наблюдения (правый график).

мкмоль/л, $p=0,1$), хотя изменения последних двух показателей носили характер тенденции.

При оценке частот встречаемости качественных признаков, характеризующих те или иные проявления почечного фиброза, не было показано их достоверных изменений в зависимости от уровня МСР-1 в крови (табл. 1).

Таким образом, сам факт наличия или отсутствия ТИФ, ТИК (тубулоинтерстициальный компонент), ТИВ (тубулоинтерстициальное воспаление) или зон атрофии клубочков не имеет никакой взаимосвязи с уровнем МСР-1. Вероятным объяснением изложенного является присоединение механизма МСР-1-опосредованного воздействия на развитие ТИФ на этапе, когда сам ТИФ уже сформирован. Следовательно, чем выше уровень МСР-1 в сыворотке крови пациента, тем интенсивней ТИФ.

Далее нам предстояло ответить на вопрос о вероятных зонах влияния МСР-1 на течение хронического гломерулонефрита и прогрессирование ТИФ. С этой целью нами были проанализированы частоты качественных морфологических признаков в группах повышенного и сниженного уровня МСР-1 (табл. 2). Было продемонстрировано, что

эффекты МСР-1 не опосредуются через изменения мезангиума клубочков, а также формирование зон эпителиально-мезенхимального перехода. Более того, такой признак, как набухание эндотелия клубочков, чаще наблюдается при низких значениях МСР-1, а значит опосредуется другими механизмами.

Вместе с тем, после проведения анализа частот встречаемости признаков, обнаруженных при иммунофлюоресценции, стало очевидным, что распространенность отложения депозитов IgA в капиллярных петлях клубочков и мезангиуме существенно выше в группе повышенной концентрации МСР-1 в сыворотке крови (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования позволяют говорить о том, что МСР-1-опосредованный механизм привлечения моноцитов и макрофагов в тубулоинтерстициальное пространство способен влиять на процессы развития фиброза в почках. Ранее была продемонстрирована повышенная экспрессия МСР-1 в почечной ткани при быстропрогрессирующем и хроническом гломерулонефрите, в

Таблица 1

Частота встречаемости различных проявления почечного фиброза в зависимости от уровня МСР $\geq$ или < 50 пг/мл

Признак	МСП-1≥50 пг/мл, абс. число/%	МСП-1<50 пг/мл, абс. число/%	Pearson χ^2	df	p
	Частота наличия признака				
Гиалиноз клубочков	21/63,6	12/36,4	1,24	1,0	0,26
Фиброз клубочков	16/61,5	10/38,5	0,44	1,0	0,51
Сегментарный склероз капиллярных петель клубочков	8/50	8/50	0,32	1,0	0,57
Перигломерулярный очаговый фиброз	23/50	23/50	1,72	1,0	0,19
ТИК	37/59,7	25/40,3	0,87	1,0	0,35
ТИФ	33/62,3	20/37,7	1,85	1,0	0,17
ТИВ	31/58,5	22/41,5	0,29	1,0	0,59
Фокусы атрофии канальцев	15/71,4	6/28,6	2,66	1,0	0,10
Фокусы атрофии протоков	4/44,4	5/55,6	0,57	1,0	0,45

Примечание. ТИК – тубулоинтерстициальный компонент (ТИФ+ТИВ), ТИФ – тубулоинтерстициальный фиброз, ТИВ – тубулоинтерстициальное воспаление.

Таблица 2

Частота встречаемости различных морфологических проявлений гломерулонефрита в зависимости от уровня МСР $\geq$ или < 50 пг/мл (световая микроскопия)

Признак	МСП-1≥50 пг/мл, абс. число/%	МСП-1<50 пг/мл, абс. число/%	Pearson χ^2	df	p
	Частота наличия признака				
Расширение мезангиума	31/62,0	19/38,0	1,79	1,0	0,18
Набухание эндотелия	7/31,8	15/68,2	7,36	1,0	0,007
Дистрофия эндотелиальных клеток	1/25	3/75	1,67	1,0	0,19
Мезангиальная гиперклеточность	32/62,8	19/37,2	2,41	1,0	0,12
Очаги эпителиально-мезенхимального перехода	3/42,9	4/57,1	0,56	1,0	0,45
Расширение мезангиума	21/63,6	12/36,4	1,79	1,0	0,18

Таблица 3

Частота встречаемости различных морфологических проявлений гломерулонефрита в зависимости от уровня МСР $\geq$ или < 50 пг/мл (иммунофлюоресцентная микроскопия)

Признак	МСП-1≥50 пг/мл, абс. число/%	МСП-1<50 пг/мл, абс. число/%	Pearson χ^2	df	p
	Частота наличия признака				
Отложения IgA, выраженное свечение	8/66,7	4/33,3	0,62	1,0	0,43
Депозиты IgA – мезангиум	36/83,7	7/16,3	28,5	1,0	<0,0001
Депозиты IgA – парамезангиальные	5/83,3	1/16,7	1,93	1,0	0,16
Депозиты IgA – капиллярные петли	28/75,7	9/24,3	10,6	1,0	0,001
Отложения IgG, выраженное свечение	1/20,0	2/80,0	2,85	1,0	0,09
Депозиты IgG – мезангиум	5/62,5	3/37,5	0,14	1,0	0,71
Депозиты IgG – парамезангиальные	1/100	0/0,0	0,79	1,0	0,37
Депозиты IgG – капиллярные петли	8/50,0	8/50,0	0,32	1,0	0,57
Депозиты IgM – мезангиум	2/66,7	1/33,3	0,14	1,0	0,71

частности, проявляющимся нефротическим синдромом [4]. Связывание МСР-1 с CCR2 сопровождается как моноцитарной инфильтрацией, так и пролиферацией эпителиальных, эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток. Участие МСР-1 в воспалительном процессе в почечной паренхиме, а значит и в ремоделировании почечной ткани подтверждается тем, что уровень МСР-1 в моче повышается в период обострения гломерулонефрита как в первичном [5], так и вторичном его варианте, например, при системной красной волчанке [6] и системных васкулитах [7]. Важной морфологической особенностью является то, что при пролиферативных формах гломерулонефритов уровень МСР в моче был выше, чем при не-пролиферативных формах [8].

В нашем исследовании протеома мочи у больных с гломерулонефритами было показано, что уровень МСР-1 повышается при IgA-нефропатии и фокально-сегментарном гломерулосклерозе и не повышается при других формах нефритов [9]. Это позволило сделать предположение, что повышенный уровень МСР-1 может ассоциироваться с более выраженными явлениями тубулоинтерстициального и гломерулярного фиброза, меньшей эффективностью патогенетической терапии нефритов. Данная гипотеза в настоящее время проверяется нами в рамках открытого сравнительного исследования.

Роль МСР-1 в развитии процессов почечного фиброза косвенным образом подтверждается его взаимосвязью с факторами, давно доказавшими свою профибротическую активность. В частности, трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и сосудистый эндотелиальный фактор роста-A (VEGF-A), фильтруемые через гломерулярную мембрану, также являются индукторами МСР-1.

Поскольку МСР-1 привлекает в зону повреждения моноциты и макрофаги, которые в последующем стимулируют ТИФ, такое взаимодействие с TGF- β формирует взаимное потенцирование эффектов двух цитокинов.

В нашем исследовании также была показана зависимость уровня МСР-1 и отложения IgA в мезангии и капиллярных петлях клубочков. Ранее не демонстрировалось влияния МСР-1 на развитие тех или иных клубочковых изменений. В данном случае находка может оказывать влияние на процессы инфильтрации IgA в ткани клубочка и, возможно, играть роль в развитии и прогрессировании IgA-нефропатии, однако данная гипотеза требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования продемонстрирована взаимосвязь МСР-1 сыворотки крови с выраженностью ТИФ. Тем самым подтверждается роль МСР-1-опосредованного механизма прогрессирования ТИФ при хроническом гломерулонефрите. Не выявлено влияния повышенных уровней МСР-1 на частоту встречаемости ТИФ и ее компонентов, что, вероятно, свидетельствует о превалировании других МСР-1-неопосредованных механизмов в формировании ТИФ, сохраняя за МСР-1 роль только в его прогрессировании. Выявление взаимосвязи МСР-1 с отложениями депозитов IgA в мезангии и капиллярных петлях, вероятно, свидетельствует о роли МСР-1 в развитии IgA-нефропатии, однако в данном исследовании эта роль не изучалась.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андросова СО, Балкаров ИМ, Батюшин ММ и др. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание.

Мухин НА, ред. Научное общество нефрологов России. Ассоциация медицинских обществ по качеству. GEOTAP-Media, М., 2014;720 [Androsova SO, Balkarov IM, Batjushin MM i soavt. Nefrologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. Muhina NA. Nauchnoe obshhestvo nefrologov Rossii. Associacija medicinskih obshhestv po kachestvu. Geotar-Media, М., 2014;720]

2. Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine* 2012;60:1–12

3. Ishizawa K, Yoshizumi M, Tsuchiya K et al. Dual Effects of Endothelin-1 (1–31): Induction of Mesangial Cell Migration and Facilitation of Monocyte Recruitment through Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production by Mesangial Cells. *Hypertens Res* 2004;27: 433–440

4. Sassy-Prigent C, Heudes D, Mandet C et al. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 2000;49: 466–475

5. Kim MJ, Tam FW. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. *Clin Chim Acta* 2011;412:2022–2030

6. Rosa RF, Takei K, Araujo NC et al. Monocyte chemoattractant-1 as a urinary biomarker for the diagnosis of activity of lupus nephritis in Brazilian patients. *J Rheumatol* 2012;39:1948–1954

7. Lieberthal JG, Cuthbertson D, Carett S et al. Urinary Biomarkers in Relapsing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol* 2013;40:674–683

8. Tofik R, Ohlsson S, Bakoush O. Urinary Concentration of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Idiopathic Glomerulonephritis: A Long-Term Follow-Up Study. *PLoS ONE* 2014; 9(1):87857. doi:10.1371/journal.pone.0087857

9. Бронувицкая НА, Батюшин ММ, Сарвилина ИВ, Пасечник ДГ. Белки-маркеры IgA-нефропатии и фокально-сегментарного гломерулосклероза по данным масс-спектрометрии. М.М. *Нефрология* 2014;5:28–34 [Bronovickaja NA, Batiushin MM, Sarvilina IV, Pasechnik DG. Protein markers of the IgA-nephropathy, and focal segmental glomerulosclerosis by mass spectrometry. *Nefrologija*. 2014;5:28–34]

10. Hong KH, Ryu J, Han KH. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A. *Blood* 2005;105:1405–1407

Сведения об авторах:

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: 8(918) 501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Prof. Mikhail M. Batiushin, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Disease №2. Phone: +7(918) 501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Гадаборшева Хани Заурбековна
344111, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, нефрологическое отделение. Тел.: 8(928) 144-06-06, E-mail: gadaborshev06@mail.ru

Hani Z. Gadaborsheva, MD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Unit of Nephrology. Phone: +7(928) 144-06-06, E-mail: gadaborshev06@mail.ru

Проф. Сарвилина Ирина Владиславовна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Социалистическая, д. 74. Бизнес-центр «Купеческий двор», офис 1030. ООО Меди-

цинский центр «Новомедицина». Главный врач. Тел.: 8(903) 436-48-66, E-mail: isarvilina@mail.ru

Prof. Irina V. Sarvilina, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Socialisticheskaya, 74, Business center “Kupechesky Dvor” office 1030, Medical center “Novomedicine”, Chief Physician, Phone: 8 (903) 436-48-66, E-mail: isarvilina@mail.ru

Доц. Пасечник Дмитрий Геннадьевич, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии. Тел.: 8(928) 900-98-74, E-mail: pathanob2@rambler.ru

Associate professor Dmitrij G. Pasechnik, MD, PhD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Pathology. Phone: +7(928)9009874, E-mail: pathanob2@rambler.ru

Синельник Елена Александровна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Областная больница № 2, патологоанатомическое отделение, зав. отделением. Тел.: 8(863) 252-19-30, E-mail: ob2p@mail.ru

Elena A. Sinel'nik, MD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. Rostov regional hospital, Unit of Pathology, chief. Phone: +7(863)2521930, E-mail: ob2p@mail.ru

Антипова Наталья Витальевна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-ой Конной Армии, д. 3. Областная больница № 2, нефрологическое отделение, зав. отделением. Тел.: 8(918) 553-65-22, E-mail: ob2p@mail.ru

Natal'ja V. Antipova, MD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. Rostov regional hospital, Unit of Nephrology, chief. Phone: +7(918)5536522, E-mail: ob2p@mail.ru

Левицкая Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: 8(918) 897-94-09, E-mail: levitskayaes@rambler.ru

Assistant Professor Levickaja Ekaterina Sergeevna, MD, PhD
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Disease. Phone: +7(918)8979409, E-mail: levitskayaes@rambler.ru

Бондаренко Николай Борисович
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2, аспирант. Тел.: 8(950) 851-15-62, E-mail: levitskayaes@rambler.ru

Nikolaj B. Bondarenko, postgraduate student
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Disease. Phone: +7(950)8511562, E-mail: levitskayaes@rambler.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.03.17 г.
Принята в печать: 04.09.17 г.

© Ф.У.Дзгоева, М.Ю.Сопоев, Э.Э.Саламова, И.В.Тедеты, С.А.Кцоева, Т.З.Короев, З.С.Брциева, Л.М.Хутиева, 2017

УДК 616.613-003.7-02 : 61.001.57

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-28-35

*Ф.У. Дзгоева^{1,2}, М.Ю. Сопоев^{1,4}, Э.Э. Саламова³, И.В. Тедеты³,
С.А. Кцоева², Т.З. Короев⁴, З.С. Брциева², Л.М. Хутиева²*

ОСТЕОПРОТЕГЕРИН И RANKL: РОЛЬ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ

¹Кафедра внутренних болезней №5, ²кафедра внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО Северо-Осетинской государственной медицинской академии, г. Владикавказ, Россия; ³отделение нефрологии и гемодиализа Республиканской клинической больницы, г. Владикавказ, Россия; ⁴Северо-Кавказский нефрологический центр, филиал №5, г. Беслан, Россия

*F.U. Dzgoeva^{1,2}, M.Yu. Sopoev^{1,4}, E.E. Salamova³, I.V. Tedety³, S.A. Ktsoeva²,
T.Z. Koroev⁴, Z.S. Brtsieva², L.M. Hutieva²*

OSTEOPROTEGERIN AND RANKL: A ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TERMINAL STAGE OF RENAL FAILURE RECEIVING HEMODIALYSIS

¹Department of Internal Diseases №5, ²Department of Internal Diseases №3 of the North-Ossetian state medical academy, Vladikavkaz, Russia, ³Department of Nephrology of Hemodialysis, Republican Clinical Hospital, Vladikavkaz, Russia, ⁴Northern Caucasian Nephrology Center, Branch №5, Beslan, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: уточнить возможные патогенетические связи между маркерами костно-минерального метаболизма – остеопротегерина (ОПГ) и лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANKL) – с маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующими состояние миокарда и сосудистой стенки аорты у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 105 больных с ХБП С5д стадией: 47 мужчин и 58 женщин в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст -53±2,5 лет). Определены уровни кальция, фосфора, паратгормона (ПТГ), морфогенетических белков ОПГ и RANKL, кардиоспецифического белка тропонина I. При помощи эхокардиографии и доплерографии на аппарате «АЛОКА 4000» исследовали морфофункциональные особенности левого желудочка (ЛЖ) и аорты. Определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), пиковую систолическую скорость в дуге аорты (Vps). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Изменения показателей костно-минерального обмена, включая увеличение уровня ОПГ и повышение соотношения ОПГ/RANKL у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, находились в тесной связи с увеличением ИММЛЖ, снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и повышением уровня тропонина I. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных с терминальной стадией почечной недостаточности выявлены изменения костно-минерального обмена, включая значительное повышение уровня ОПГ и соотношения ОПГ/RANKL, что свидетельствует о высоком риске ремоделирующих процессов в сердечно-сосудистой системе (ССС), что необходимо учитывать при выборе кардиопротективной терапии.

Ключевые слова: терминальная почечная недостаточность, нарушения костно-минерального обмена, сердечно-сосудистые осложнения, остеопротегерин, RANKL, тропонин I.

ABSTRACT

THE AIM: to clarify the possible pathogenic links between the markers of bone mineral metabolism – OPG and RANKL – with markers of cardiovascular diseases characterizing the state of the myocardium and the vascular wall of the aorta in patients undergoing renal replacement therapy. **PATIENTS AND METHODS.** 105 patients with C5D CKD were examined: 47 men and 58 women aged 23 to 69 years (mean age -53 ± 2.5 years). The levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), osteoprotegerin morphogenetic proteins (OPG) and RANKL (ligand of the receptor activator for the treatment of Kappa B), cardiospecific protein troponin I have been determined. With the help of echocardiography «ALOKA 4000» examined the morpho-functional features of the left ventricle (LV) and aorta. The LV myocardial mass index (LVMI), peak systolic velocity in the aortic arch (Vps) were determined. **RESULTS.** Changes in bone mineral metabolism, including an increase in OPG and an increase

Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: (8 867 2) 539-742, e.mail: fdzgoeva@mail.ru

in the ratio of OPG / RANKL in patients with terminal renal failure, were closely related to an increase in LVMI, a decrease in the LV ejection fraction (LVEF), and an increase in the level of troponin I. **CONCLUSION.** In patients with end-stage renal failure, changes in bone mineral metabolism, including a significant increase in the level of OPG and the ratio of OPG / RANKL, are revealed, which indicates a high risk of remodeling processes in the cardiovascular system (CVS), which should be taken into account when choosing cardioprotective therapy.

Keywords: terminal renal failure, disorders of bone-mineral metabolism, cardiovascular complications, osteoprotegerin, RANKL, troponin I.

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистую кальцификацию расценивают как сильный предиктор общей и кардиоваскулярной смертности при терминальной почечной недостаточности (тПН). Ее наличие связывают с рядом традиционных факторов риска, включающих возраст, артериальную гипертензию и сахарный диабет, также с нетрадиционными факторами риска, такими как нарушения минерально-костного метаболизма. Прогрессирование ригидности артерий эластического типа и прежде всего аорты ведет к повышению постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), развитию гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), его диастолической и систолической дисфункции и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. В развитии минерально-костных нарушений важную роль играют медиаторы минерально-костного обмена, такие как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), остеопротегерин (ОПГ) и лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANKL, receptor activator of nuclear factor- κ B ligand). ОПГ – гликопротеин семейства рецепторов фактора некроза опухоли, синтезируется остеобластами, Т-лимфоцитами, гладкомышечными клетками сосудов и является ключевым звеном ингибирования активации и дифференциации остеокластов, в связи с чем имеет большое значение в процессах резорбции костной ткани [4]. RANKL-белок с молекулярной массой 47 кДа, член семейства факторов некроза опухоли, продуцируется остеобластами и Т-лимфоцитами, участвует в механизмах активации остеокластогенеза и развитии гиперкальциемии. Механизмы его действия основаны на соединении со специфическим рецептором RANK, который расположен на остеокластах и дендритных клетках. Активированный таким образом RANK стимулирует пролиферацию и дифференциацию остеокластов, обладающих коллагеназной и гидролазной активностью, что приводит к усилению резорбции костей, гиперкальциемии и гиперфосфатемии [5, 6]. RANKL и ОПГ представляют собой антагонистичную пару гормонов, регулирующих процессы минерализации и резорбции костной ткани. ОПГ действует как ловушка рецепторов RANK, инги-

бирует связывание RANK и RANK-лиганда, тем самым предотвращает активацию RANK. Следовательно, нарушается остеокластогенез, начинают преобладать процессы минерализации и оссификации. Дисбаланс системы RANKL/RANK/ОПГ приводит к серьезным процессам ремоделирования костей у пациентов с тПН [7]. Выявлено, что ОПГ является связующим звеном между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которые лежат в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза [8]. В условиях разобщенного костно-минерального обмена при тПН вследствие гиперфосфатемии, гиперпаратиреоза, воздействия высокого титра FGF-23 происходит остеобластная трансформация гладкомышечных клеток сосудов с выработкой ими ОПГ и RANKL. ОПГ был обнаружен в кальцифицированной меди сосудов, фиброзированном миокарде, а также в кальцинатах клапанов сердца у больных, получающих программный гемодиализ (ГД). И если появление ОПГ вне скелета связывают только с усугублением ремоделирующих процессов в соответствующих тканях, то избыточный уровень ОПГ, обнаруживаемый в костной ткани больных с тПН, расценивают как следствие избыточной резорбции, компенсаторный механизм, направленный на торможение дальнейшей потери массы кости [9]. Таким образом, участие ОПГ и RANKL в развитии ССО при тПН представляется доказанным, однако их клиническое значение в кардиоренальных взаимосвязях остается малоизученным.

Цель исследования. Уточнить возможные патогенетические связи между маркерами костно-минерального метаболизма – ОПГ и RANKL – и маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующих состояние миокарда и сосудистой стенки аорты у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 105 больных с ХБП С5д: 47 мужчин и 58 женщин в возрасте от 23 до 69 лет (средний возраст – $53 \pm 2,5$ года). Больные получали адекватную (согласно критериям NKF

KDOQI) терапию с использованием ГД и достижением $Kt/V-1,37 \pm 0,1$.

Длительность диализной терапии составила от 10 до 42 мес, длительность наблюдения пациентов – 6 мес.

Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ТПН и их влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у всех больных были исследованы уровни паратгормона (ПТГ), кальция, фосфора. Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетических белков ОПГ и RANKL. Для выявления ишемического поражения миокарда у больных определяли уровень в крови высокочувствительного кардиоспецифического белка – тропонина I.

Количественную концентрацию ОПГ и RANKL, ПТГ, тропонина I в сыворотке крови больных определяли с использованием коммерческих наборов «ELISA kit» фирмы «Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа. Анализы проводились с помощью иммуноферментного анализатора «Alisei» через внешний персональный компьютер «Samsung».

Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «АЛОКА 4000». Определяли конечный диастолический диаметр, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R.B. Devereux: $1,04 [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ $>125 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $>110 \text{ г/м}^2$ для женщин.

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (V_{ps} - peak systolic velocity), соотношенную со средним артериальным давлением (АД) для количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее просвета.

Общеклиническое обследование включало определение концентрации гемоглобина (Hb), уровня гематокрита (Ht), ферритина в сыворотке крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТЖ), общего белка и альбумина, холестерина, электролитов (натрий, калий) в крови, показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины). У больных, находящихся на ГД, все показатели определяли на 2-й день после сеанса ГД в от-

носительно нормоволемическом состоянии. Терапия включала коррекцию минерально-костных нарушений путем назначения препаратов, связывающих фосфаты (карбонат кальция, ацетат кальция, севеламер) и активных форм витамина D (альфакальцидол, парикальцитол). Коррекцию анемии проводили препаратами эритропоэтина (α - и β -эпрекс и эпоэтин- β) и препаратом парентерального железа [сахарозный комплекс железа (III) гидроксида]. Антигипертензивная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel» («Microsoft», США, 2010) и «SPSS 22.0» («SPSS Inc», США). Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Статистическую значимость различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни, при сравнении связанных переменных использовали порный t-критерий Стьюдента. Выполняли корреляционный (коэффициента корреляции r Пирсона или ранговый коэффициент корреляции R_s Спирмена) и регрессионный анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдение за больными проводили в течение 6 мес. По окончании исследования пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от полученных результатов, оцененных по динамике массы миокарда ЛЖ: 1-я группа – 28 больных, у которых изначально нормальные показатели ИММЛЖ оставались в пределах нормы до конца исследования; 2-я группа – 29 больных с исходно умеренным повышением ИММЛЖ, у которых его значения практически нормализовались к концу исследования; 3-я группа – 34 больных с изначально высокими цифрами ИММЛЖ, у которых отмечено статистически значимое снижение его к концу периода исследования; 4-я группа – 14 больных с изначально высокими показателями ИММЛЖ, у которых они еще более увеличились к концу исследования (табл. 1).

Согласно приведенным данным (табл. 2), по мере ухудшения показателей центральной гемодинамики отмечалось нарастание тяжести структурно-функциональных изменений показателей ЛЖ.

Отмечено повышение САД и ПАД, наиболее высокие показатели которых выявлены в 3-й и 4-й группах больных ($p<0,01$). Обращало на себя внимание статистически значимое снижение показателей инотропной функции сердца: выявлено нарастающее снижение ФВ ЛЖ во 2-, 3-й и 4-й группах больных по сравнению с показателями 1-й группы ($p<0,01$). Учитывая значительную роль почечной анемии в развитии ССО при ХБП, мы исследовали показатели гемопоза у обследованных больных. Выявлено снижение уровня гемоглобина и гематокрита, более выраженное во 2-, 3-й и 4-й группе больных по сравнению с показателями 1-й группы ($p<0,01$).

Исследование Vps косвенно характеризует состояние стенки аорты, ее эластичность, сохранность демпфирующей функции аорты. По мере увеличения Vps возрастали постнагрузка и

ИММЛЖ (табл. 3). Наиболее высокие показатели выявлены в 4-й группе больных. Также выявлено нарастание уровня кардиоспецифического белка – высокочувствительного тропонина I от 1-й до 4-й группы, что свидетельствовало о возможном растяжении миокарда, повышении проницаемости клеточных мембран или ишемическом повреждении миокарда.

При исследовании показателей фосфорно-кальциевого обмена (табл. 4), выявлено, что у большинства больных имеются минерально-костные нарушения.

Отмечено статистически значимое повышение уровня фосфора во 2-, 3-й и 4-й группах больных по сравнению с показателями 1-й группы и снижение уровня кальция в 3-й и 4-й группах больных. Также было выявлено, что нарастание уровня ПТГ с 1-й по 4-ю группу больных соответство-

Таблица 1

ИММЛЖ (г/м²) в группах больных, выделенных в зависимости от его динамики, в начале и конце исследования

Период наблюдения, мес	Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²			
	1-я группа (n=28), нормальный	2-я группа (n=29), умеренно-повышенный с последующей нормализацией	3-я группа (n=34), значительно-повышенный с улучшением	4-я группа (n=14), значительно-повышенный с ухудшением
0	107,2 ± 8,4	162,3 ± 9,1**	178,2 ± 7,6**	202,6 ± 8,1**
6	114,8 ± 4,2	124,1 ± 3,1^^	158,1 ± 11,7^	231,1 ± 9,7

Различия между 1-й группой и 2-, 3-, 4-й: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; различия внутри каждой группы по периодам наблюдения: ^ $p<0,05$; ^^ $p<0,01$ (Манн–Уитни).

Таблица 2

Показатели выраженности анемии, центральной гемодинамики и структурно-функциональных параметров сердца в выделенных группах больных в начале и конце исследования

Показатель	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=29)		3-я группа (n=34)		4-я группа (n=14)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Гемоглобин, г/л	104,3±3,2	117,6±4,8*	94,3±2,9	128,4±3,6**	84,2±2,7	97,5±3,2**	81,2±3,8	81,8±17,2
Гематокрит, %	25,4±0,24	33,0±0,54**	25,7±1,51	32,7±1,24*	23,2±1,17	25,8±1,27*	22,8±0,16	24,0±0,16
САД, мм рт. ст.	153,6±3,3	136,1±2,4**	156,7±4,7	122,4±4,6**	163,1±4,9	156,4±5,3*	198,3±5,2	193,4±5,4
ПАД, мм рт. ст.	52,3±1,06	42,70±2,64*	58,6±3,2	41,2±4,6**	89,2±2,6	61,7±2,3**	85,2±4,3	81,6±5,01
ИММЛЖ, г/м ²	107, ± 8,4	114,8 ± 4,2	162,3 ± 9,1	124,1 ± 3,1**	178,2 ± 7,6	158,1 ± 11,7*	202,6 ± 8,1	231,1 ± 9,7*
ФВ, %	63,5±2,2	68,7±1,6	59,3±2,6	63,7±3,2*	38,2±1,4	48,1±1,6*	43,9±2,1	36,2±1,5*

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ (Манн–Уитни).

Таблица 3

Концентрация тропонина I и Vps в выделенных группах больных в начале и конце исследования

Показатель и нормы	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=29)		3-я группа (n=34)		4-я группа (n=14)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Тропонин I (<0,5 нг/мл)	0,69±0,007	0,64±0,003	0,76±0,03	0,64±0,006**	0,94±0,004	0,83±0,002**	0,96±0,005	1,08±0,005**
Vps (60–80 см/с)	72,07±2,3	68,45±3,1	88,3±2,4	71,7±2,6**	112,9±2,2	95,4±5,3*	131,6±4,6	143,3±4,9**

Примечание. Vps – скорость кровотока в дуге аорты. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ (Манн–Уитни).

Таблица 4

**Показатели фосфорно-кальциевого обмена в выделенных группах больных
в начале и конце исследования**

Показатель и нормы	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=29)		3-я группа (n=34)		4-я группа (n=14)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Неорганический фосфат, ммоль/л (норма 0,8–1,45 ммоль/л)	1,36±0,04	1,43±0,02	1,89±0,05	1,74±0,03**	1,93±0,04	1,82±0,02**	2,08±0,05	2,23±0,04**
Кальций, ммоль/л (норма 2,0–2,6 ммоль/л)	2,2±0,03	2,4±0,02	2,6±0,03	2,8±0,03	1,9±0,04	2,3±0,05**	1,8±0,02	2,8±0,02*
ПТГ, пг/мл (норма 9,5–75 пг/мл)	147,6±23,3	136,8±12,2	270,4±13,8	236,3±22,4**	381,7±34,1	237,7±31**	787,9±58,1	944,9±41,2***
ОПГ, пмоль/л (норма 2,7 пмоль/л)	2,9±0,1	2,54±0,1	4,9±0,2	2,8±0,1***	7,6±0,3	5,38±0,3**	8,7±0,3***	15,3±0,6***
RANKL, пмоль/л (норма 0,37–0,46 пмоль/л)	0,4±0,01	0,36±0,02	0,30±0,02	0,33±0,03**	0,26±0,03	0,30±0,02*	0,18±0,01	0,21±0,02*

Примечание. ПТГ – паратгормон, ОПГ – остеопротегерин, RANKL – лиганд активатора рецептора ядерного фактора каппа В. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ (Манн–Уитни).

вало степени увеличения ГЛЖ, т.е. по мере повышения уровня ПТГ увеличивалась ГЛЖ.

Исследование уровня ОПГ, играющего значительную роль в процессах ремоделирования костной ткани и кальцификации сосудов, выявило его увеличение во всех группах больных с наиболее высокими показателями в 3-й и 4-й группах. Уровень RANKL, напротив, достоверно снижался по мере увеличения ИММЛЖ, т.е. нарастания тяжести ССО и почечной недостаточности от 1-й до 4-й группы.

При проведении корреляционного анализа были выявлены следующие ассоциации: прямая взаимосвязь между уровнем ОПГ и V_{ps} ($r=0,608$; $p<0,01$), ИММЛЖ ($r=0,550$; $p<0,01$), уровнем тропонина I ($r=0,744$; $p<0,01$) и отрицательная – между ОПГ и ФВ ($r=-0,459$; $p<0,01$). Между титрами RANKL и ОПГ имелось отрицательное взаимоотношение ($r=0,466$; $p<0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Кальцификация сосудов является распространенным осложнением и связана с повышенной кардиоваскулярной смертностью у больных, получающих ГД [1–3]. Результаты проведенного нами исследования показали, что подавляющее большинство пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности имеют выраженные органические изменения сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствуют увеличение ИММЛЖ и V_{ps} -пиковой скорости кровотока в дуге аорты, а также повышение уровня кардио-

специфичной изоформы тропонина I. В ряде исследований показано, что взаимодействующие ОПГ и RANKL вовлечены в патогенез сосудистой кальцификации, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [10,11]. Кроме того, установлено, что ОПГ и RANKL играют важную роль в формировании и регуляции функционирования остеокластов и остеобластов. При этом ОПГ и RANKL действуют в противоположных направлениях: RANKL повышает число активных остеокластов, таким образом увеличивая костную резорбцию, в то время как ОПГ, который нейтрализует RANKL, снижает резорбцию кости. Таким образом, соотношение ОПГ/RANKL может рассматриваться как фактор регуляции образования костной массы и ее ремоделирования [12,13]. При этом повышенное соотношение ОПГ/RANKL определяет состояние низкого костного метаболизма, способствующего кальцификации сосудов у больных с ТПН [14]. В наших исследованиях также были выявлены статистически достоверные изменения в виде повышения уровня ОПГ, нараставшие от 1-й до 4-й группы. При этом титр ОПГ в 1-й группе был в субнормальных значениях с невыраженным превышением нормы, в остальных группах – значительно выше референсных значений и достигал максимума в 4-й группе ($p<0,001$). Крайне высокий уровень ОПГ говорил о высоком риске экстраскелетной кальцификации. В этой же группе обследованных нами больных было отмечено достоверное снижение уровня RANKL, также нараставшее в выделенных группах от 1-й до

4-й, т.е. по мере выраженности ССО. В 4-й группе отмечался самый низкий титр медиатора. Из полученных данных следует, что в группе пациентов с самыми неудовлетворительными показателями состояния миокарда отмечается наиболее выраженное разобщение в системе ОПГ/ RANKL.

У больных, получающих хронический ГД и нередко страдающих адинамической костной болезнью, дополнительное ингибирование резорбции кости в связи с высоким уровнем ОПГ сыворотки приводит к нарушению аккумуляции кальция и фосфора в костной ткани, которое сопровождается метастатической кальцификацией сосудистого русла и прогрессированием кальцификации сосудов в целом. Эти исследования подтверждают значимость оси ОПГ/RANKL в тесной связи между костными и кардиоваскулярными заболеваниями у больных с ХПН. У наблюдаемых нами больных медиаторное разобщение в системе ОПГ/ RANKL нарастало по мере увеличения ИММЛЖ и было наиболее выраженным в 4-й группе. Уровень остеопротегерина значительно увеличился, достигнув $15,3 \pm 0,6$ пмоль/л ($p < 0,05$). Тогда как уровень RANKL остался примерно в том же диапазоне низких концентраций. Такая картина свидетельствовала о быстрой потере минеральной плотности кости с возможной эктопической кальцификацией.

Morena et al. [15] показали, что высокий уровень ОПГ был сильным предиктором смерти от всех причин у больных, получающих гемодиализ. Anand et al. [16] наблюдали 510 больных с сахарным диабетом в течение 18 ± 5 мес. Уровень ОПГ сыворотки прямо коррелировал с сосудистой кальцификацией и другими кардиоваскулярными осложнениями в течение всего периода наблюдения. Подобные результаты также были представлены в ряде поперечных и обсервационных исследований, проводимых у «диализных» больных. В исследовании Moreno et al. [17] было показано, что среди всех выявленных факторов риска ССО содержание ОПГ сыворотки является одним из наиболее сильных предикторов кальцификации коронарных артерий, а уровень ОПГ $>757,7$ пг/мл ($6,31$ пмоль/л) может указывать на наличие кальцификации коронарных артерий у больных с ХБП. Также было установлено, что быстрое прогрессирование сосудистой кальцификации связано с повышением концентрации ОПГ.

В одном из последних исследований, проведенном на 47 «диализных» пациентах, кальцификация коронарных артерий и уровень ОПГ в сыворотке были исследованы в начале и через 30 мес

наблюдения [18]. Выяснилось, что прогрессирование кальцификации коронарных артерий находилось в прямой связи с возрастом, диализным стажем, толщиной интима-медиа сонных артерий и базовым уровнем сывороточной концентрации ОПГ. В другом подобном исследовании выявили влияние ОПГ и RANKL на развитие кальцификации коронарных артерий, в котором выраженность кальцификации измеряли два раза в год. Был сделан вывод о значении изменений уровня ОПГ в сыворотке как предиктора прогрессирования кальцификации коронарных артерий [19].

Клиническое значение прогрессирования кальцификации артерий, как было установлено в ряде исследований в неуремической популяции, расценено как наиболее тяжелое ССО, определяющее будущее больного. B.G. Hsu et al. [20] выявили, что каждые 10 единиц прогрессирования кальцификации коронарных артерий были связаны с 3% повышением смертности в год среди пациентов с ХБП.

Роль концентрации RANKL в сыворотке в патогенезе сосудистой кальцификации до сих пор остается неясной. RANKL, как было доложено в ряде исследований, тесно связан с ССО. Однако данных о связи между сывороточным уровнем RANKL и кальцификацией коронарных артерий, исключая последние Фрамингемские исследования, нет. В этом исследовании концентрация сывороточного RANKL не коррелировала с кальцификацией коронарных артерий [21]. В противоположность этому исследованию, [19] нашли достоверную обратную корреляцию между уровнем сывороточного RANKL и кальцификацией коронарных артерий. Последние исследования костной гистоморфометрии и артериальной кальцификации показали, что имеется достаточно сильная связь между костным метаболизмом и артериальной (коронарной или аортальной) кальцификацией у «диализных» пациентов [22]. В нашем исследовании снижение уровня RANKL и его взаимосвязь с параметрами, характеризующими выраженность ССО у больных с тПН – уровнем тропонина I, ИММЛЖ, Vps, были менее выражены, чем концентрация ОПГ в сыворотке и соотношение ОПГ/RANKL, что подтверждало предположение о более значительной роли взаимодействия ОПГ и RANKL в процессах кальцификации артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с тПН выявлены изменения костно-минерального обмена, включая значительное

повышение уровня ОПГ и соотношения ОПГ/RANKL, что свидетельствует о высоком риске ремоделирующих процессов в сердечно-сосудистой системе. ОПГ является независимым предиктором повреждения сердечно-сосудистой системы. ОПГ и RANKL играют важную роль в патогенезе сосудистой кальцификации при тПН. Ось ОПГ/RANKL может рассматриваться во взаимосвязи между костно-минеральными нарушениями и кардиоваскулярными заболеваниями у пациентов, получающих диализную терапию. Необходимо продолжить исследование возможностей медикаментозной коррекции нарушений костно-минерального обмена в кардиопротективной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА, Рафрафи Х. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек. *Тер арх* 2010;(6):45-49 [Smirnov AV, Volkov MM, Dobronravov VA, Rafrafi Kh. Fosforino-kaltsiyevyy obmen i sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy u patsiyentov s rannimi stadiyami khronicheskoy bolezni pochek. *Ter arkh* 2010;(6):45-49 (In Russ.)]
- Рафрафи Х, Румянцев АШ. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек C5D стадии. *Нефрология* 2015;19(4):51-54 [Rafrafi H, Romyantsev AS. Vitamin D state and cardiovascular system in patients with chronic kidney disease S5D stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;19(4):51-54. (In Russ.)]
- Borowiec A, Dąbrowski R, Kowalik I et al. Osteoprotegerin in patients with degenerative aortic stenosis and preserved left-ventricular ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16(6):444-50. doi: 10.2459/JCM.0000000000000035.
- Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Бестаева ТЛ и др. Фактор роста фибробластов-23 и сердечно-сосудистые осложнения при хронической болезни почек. *Нефрология* 2015; 19(5):56-62 [Dzgoeva FU, Sopoyev MYu. Bestayeva TL i dr. Faktor rosta fibroblastov-23 i serdechno-sosudistyye oslozhneniya pri khronicheskoy bolezni pochek. *Nefrologiya* 2015; 19(5):56-62]
- Morena M, Dupuy AM, Jaussent I et al. A cut-off value of plasma osteoprotegerin level may predict the presence of coronary artery calcifications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3389-3397. doi: 10.1093/ndt/gfp301
- Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 2015;28(6):564-577. doi: 10.1111/sdi.12411
- Руденко ЛИ, Батюшин ММ, Кастанаян АА, Воробьев БИ. Прогнозирование риска развития кардиоваскулярной кальцификации у пациентов, получающих хронический гемодиализ. *Нефрология* 2015;5:76-80 [Rudenko LI, Batyushin MM, Kastanayan AA, Vorobyev BI. Prognozirovaniye riska razvitiya kardiovaskulyarnoy kaltsifikatsii u patsiyentov. poluchayushchikh khronicheskiiy gemodializ. *Nefrologiya* 2015;5:76-80]
- Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J et al. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int* 2015; 88: 1304–1313. doi: 10.1038/ki.2015.231
- Bargnoux AS, Dupuy AM, Garrigue V et al. Evolution of coronary artery calcifications following kidney transplantation: relationship with osteoprotegerin levels. *Am J Transplant* 2009;9(11):2571-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02814.x
- Добронравов ВА, Васильева ИА, Бабарыкина ЕВ. Качество жизни и отдаленная сердечно-сосудистая выживаемость больных на гемодиализе. *Нефрология* 2016;20(3):84-95 [Dobronravov VA, Vasilyeva IA, Babarykina EV. Kachestvo zhizni i otдалennaya serdechno-sosudistaya vyzhivayemost bolnykh na gemodialize. *Nefrologiya* 2016;20(3):84-95]
- Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA et al. Serum Calcification Propensity Predicts All-Cause Mortality in Predialysis CKD. *JASN* 2014; 25: 339-348. doi: 10.1681/ASN.2013060635
- Faul C, Amaral AP, Oskoue B. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-4408. doi: 10.1172/JCI46122
- Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Бестаева ТЛ и др. Роль 23-фактора роста фибробластов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. *Тер арх* 2016;(12):51-57
- van der Plas WY, Engelsman AF, Ozyilmaz A et al. Impact of the introduction of the calcimimetics on timing of parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 15–22. doi: 10.1245/s10434-016-5450-6
- Morena M. A Cut-Off Value of Plasma Osteoprotegerin Level May Predict the Presence of Coronary Artery Calcifications in Chronic Kidney Disease Patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (11): 3389-3397. DOI: 10.1093/ndt/gfp301
- Morena M, Jaussent I, Dupuy AM et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis: potential partners in vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(8):1345-1356. doi: 10.1093/ndt/gfv081
- Hsu BG, Liou HH, Lee CJ et al. Serum Sclerostin as an Independent Marker of Peripheral Arterial Stiffness in Renal Transplantation Recipients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(15): e3300. doi: 10.1097/MD.00000000000003300.
- Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Гатагонова ТМ и др. 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23) и новый высокочувствительный тропонин I: ранние маркеры и альтернативные пути поражения сердца при хронической болезни почек. *Тер арх* 2015;6:69-74 [Dzgoeva FU, Sopoyev MYu. Gatagonova TM i dr. 23-y faktor rosta fibroblastov (FGF-23) i novyy vysokochuvstvitelnyy troponin I: ranniye markery i alternativnyye puti porazheniya serdtsa pri khronicheskoy bolezni pochek. *Ter arkh* 2015;6:69-74]
- Sood SK, Balasubramanian S, Higham S et al. Osteoprotegerin (OPG) and related proteins (RANK, RANKL and TRAIL) in thyroid disease. *World J Surg* 2011;35(9):1984-1992. doi: 10.1007/s00268-011-1185-5
- Bruhn-Olszewska B, Korzon-Burakowska A, Węgrzyn G et al. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development. *Scientific Reports* 2017;7: 501-512. doi: 10.1038/s41598-017-00563-4
- Vezzani G, Quartesan S, Cancellara P et al. Hyperbaric oxygen therapy modulates serum OPG/RANKL in femoral head necrosis patients. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2017; 32: 707-711, DOI: 10.1080/14756366.1302440

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: (8 8672) 539-742; 8-918-822-83-45, e-mail: fdzgoeva@mail.ru
Prof. Fatima U. Dzgoeva MD, PhD, DMedSci.
362040, Russia, Republic of North Ossetia-Alania Vladikavkaz, Pushkinskaya 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Department of Internal Medicine №3. Phone (8 8672) 539-742; 8-918-822-83-45, E-mail: fdzgoeva@mail.ru

Сопоев Михаил Юрьевич
362040, Россия, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40, «Северо-Осетинская госу-

дарственная медицинская академия», кафедры внутренних болезней №5. аспирант. Тел.: 8-988-870-67-31, E-mail: mikhail.sopoev@mail.ru

Mikhail Yu. Sopoev, postgraduate student

Affiliations: Russia 362040, Republic of North Ossetia -Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone 8-988-870-67-31, E-mail: mikhail.sopoev@mail.ru

Саламова Эльвира Эмзаровна

Россия, 362003, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии, врач. Тел.: 8-988-839-93-78, E-mail: eemzarovna@mail.ru

Elvira E. Salamova, MD

Affiliations: Russia, 362003, Republic of North Ossetia -Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, nephrology department. Phone: 8-988-839-93-78, E-mail: eemzarovna@mail.ru

Тедеты Илона Васильевна

Россия, 362003, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии, врач. Тел.: 8-988-877-39-94, E-mail: Iona.tedeeva@yandex.ru

Iona V. Tedety, MD

Affiliations: Russia, 362003, Republic of North Ossetia -Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, nephrology department. Phone: 8-988-877-39-94, E-mail: Iona.tedeeva@yandex.ru

Кцолева Светлана Агубеевна, канд. мед. наук

Россия, 362040, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: 8-928-068-96-97, E-mail: s_ktsoeva@mail.ru

Svenlana A. Ktsoeva, MD, PhD

Affiliations: Russia, 362040, Republic of North Ossetia -Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40, «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of

Internal Medicine №3. Phone: 8-928-068-96-97, E-mail: s_ktsoeva@mail.ru

Тамерлан Короев

363000, Республика Северная Осетия–Алания, г. Беслан, Коминтерна, д. 12 В. Северо-Кавказский нефрологический центр, филиал №5, врач. Тел.: 8-988-870-67-31, E-mail: tkoroev@mail.ru

Tamerlan Koroev, MD

363000, Republic of North Ossetia-Alania, Beslan, Kominterna st. 2. Northern Caucasian Nephrology Center, Branch No. 5, Beslan, Russia. Phone: 8-988-870-67-31, E-mail: tkoroev@mail.ru

Брчиева Зарина Станиславовна, канд. мед. наук

362040, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: 8-918-823-24-42, E-mail: Zarina7826@mail.ru

Zalina S. Brtsieva, MD, PhD

Affiliations: Russia, 362040, Republic of North Ossetia -Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №3. Phone: 8-918-823-24-42, E-mail: Zarina7826@mail.ru

Хутиева Лариса Михайловна, канд. мед. наук

Россия, 362040, Республика Северная Осетия–Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: 8-918-825-20-05, E-mail: L.hutieva@mail.ru

Larisa M. Hutieva, MD, PhD

Affiliations: Russia, 362040, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health Department of Internal Medicine №3. Phone: 8-918-825-20-05, E-mail: L.hutieva@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.03.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.

© А.В.Разина, М.М.Батюшин, И.В.Сарвилина, Д.Г.Пасечник, Е.А.Синельник, Н.В. Антипова, Н.С.Левицкая, Н.Б.Бондаренко, 2017
УДК 616.61-036.12-02 : 621.039
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-36-41

*А.В. Разина², М.М. Батюшин¹, И.В. Сарвилина³, Д.Г. Пасечник⁴,
Е.А. Синельник⁵, Н.В. Антипова⁶, Н.С. Левицкая², Н.Б. Бондаренко²*

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РЕЗИСТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ НА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

¹ Нефрологическое отделение Ростовского государственного медицинского университета; ² кафедра внутренних болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета, ³ Медицинский центр «Новомедицина», ⁴ кафедра патологической анатомии Ростовского государственного медицинского университета, ⁵ патологоанатомическое отделение Областной больницы № 2, г. Ростов-на-Дону, ⁶ нефрологическое отделение Областной больницы № 2, г. Ростов-на-Дону, Россия

*A.V. Razina¹, M.M. Batiushin², I.V. Sarvilina³, D.G. Pasechnik⁴, E.A. Sinel'nik⁵,
N.V. Antipova⁶, E.S. Levitskaja², N.B. Bondarenko²*

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF SERUM RESISTIN IN CLINICAL AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

¹Nephrology Unit Rostov state medical University, ²Department of internal diseases № 2, Rostov state medical University, ³Medical center "Novomedicine", ⁴Department of pathological anatomy Rostov state medical University, ⁵Unit of pathological anatomy Rostov Regional hospital № 2, ⁶Nephrology Unit Rostov Regional hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучение влияния сывороточных концентраций резистина на различные клинико-морфологические проявления хронического гломерулонефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 80 больных с хроническим гломерулонефритом, из которых 45 пациентов имели IgA-нефропатию, 17 – фокально-сегментарный гломерулосклероз, 10 – мембранозную нефропатию, 6 – болезнь минимальных изменений, 1 – IgM-нефропатию, 1 – мембранно-пролиферативный гломерулонефрит I типа. 30 пациентов имели нефротический вариант течения нефрита, 50 пациентов – нефритический вариант (гипертонический). Средний возраст пациентов составил 36,2±1,2 года, из них лиц мужского пола было 51, женского – 29. Оценивали уровень креатинина в крови, мочевины, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП). Также определяли уровень резистина в сыворотке крови. Всем больным проводили пункционную нефробиопсию (световая микроскопия, иммунофлуоресцентный анализ, электронная микроскопия). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Статистически значимые корреляционные взаимосвязи резистина были выявлены в отношении исходной протеинурии в разовой порции ($r = 0,32$, $p = 0,04$) и суточном объеме мочи ($r = 0,39$, $p = 0,001$). Зависимости резистина и параметров, отражающих почечную функцию: мочевины, креатинина, СКФ, определенных исходно и спустя 12 мес, выявлено не было, так же как не было выявлено связи с темпами снижения/повышения этих показателей спустя 12 мес. При проведении логистического регрессионного анализа было показано, что при нефритическом и нефротическом вариантах уровень резистина повышает вероятность развития ряда морфологических изменений в клубочках исключительно в почечных клубочках, в частности повышается риск обнаружения сегментарного склероза, преимущественно мезангиального отложения депозитов иммуноглобулинов, в первую очередь IgA. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В ходе проведенного исследования не было выявлено связи резистина с показателями, отражающими почечную функцию (креатинин, мочевина, СКФ) как исходно, так и на фоне 12-месячного наблюдения и лечения. Было показано, что по мере повышения сывороточной концентрации резистина растет уровень протеинурии, а также повышается вероятность развития клубочковых морфологических изменений, в целом отражающих тяжесть гломерулярного поражения.

Ключевые слова: резистин, хроническая болезнь почек, протеинурия.

ABSTRACT

THE AIM: to research the effect of serum concentrations of resistin on various clinical and morphological manifestations of chronic glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 80 patients with chronic glomerulonephritis, of which 45 patients had IgA-nephropathy, 17 – focal segmental glomerulosclerosis, 10 – membranous nephropathy, 6 – minimal change disease, 1 – IgM-nephropathy, 1 – type I membrane-proliferative glomerulonephritis. 30 patients had a nephrotic variant of nephritis, 50 patients had a nephritic variant (hypertonic). The average age of the patients was 36.2 ± 1.27 years, of which 51 were males and 29 females. The level of the creatinine of blood, urea was estimated, glomerular filtration rate was

Разина А.В. 344111, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, нефрологическое отделение. Тел.: 8 (928) 107-73-46, E-mail: pasechnikalexandra@mail.ru

(CKD-EPI) was calculated. The level of resistin in serum was also determined. All patients underwent needle nephrobiopsy (optical microscopy, immunofluorescent assay, electron microscopy). **RESULTS.** Statistically significant correlations of resistin were detected with respect to the initial proteinuria of a single case ($r = 0.32$, $p = 0.04$) and daily proteinuria ($r = 0.39$, $p = 0.001$). Dependence of resistin and parameters reflecting the renal function: urea, creatinine, GFR, determined initially and after 12 months, was not identified, nor was there a correlation with rates of decrease / increase of these parameters after 12 months. When performing logistic regression analysis, it was shown that, in nephritic and nephrotic variants, the level of resistin increases the probability of developing a number of morphological changes in the glomerulus exclusively in the renal glomeruli, in particular, the risk of detection of segmental sclerosis, predominantly mesangial deposition of immunoglobulin deposits, primarily IgA. **CONCLUSION.** In the course of the study, there was no association of resistin with renal function factors (creatinine, urea, GFR), both initially and against a background of 12 months of observation and treatment. It has been shown that as the serum concentration of resistin increases, the level of proteinuria increases, and the likelihood of developing glomerular morphological changes, generally reflecting the severity of the glomerular lesion, increases.

Keywords: resistin, chronic kidney disease, proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

Резистин относится к регуляторам углеводного обмена, в частности, способствует развитию процесса инсулинорезистентности. Продуцируется резистин адипоцитами [1]. В настоящее время высказываются предположения о провоспалительной направленности его действия при хронической болезни почек (ХБП) наравне с хемерином и рядом других адипокинов [2, 3]. Уровень резистина в крови выше у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми лицами [4], а его значение более 127,4 нг/мл является независимым фактором риска смерти больных на гемодиализе [5] и при недиабетической ХБП у пожилых пациентов [6]. В настоящее время роль резистина в патогенезе хронического гломерулонефрита не изучена, и проведено пока очень мало исследований по взаимосвязи резистина с клиническими и морфологическими параметрами данной патологии. Вместе с тем, его провоспалительный и дисметаболический потенциал, а также негативная предиктивная роль делают необходимым научный поиск его роли в развитии и течении нефрита.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи сывороточных концентраций резистина и различных клинико-морфологических проявлений хронического гломерулонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 80 больных с хроническим гломерулонефритом, из которых 45 пациентов имели IgA-нефропатию, 17 – фокально-сегментарный гломерулосклероз, 10 – мембранозную нефропатию, 6 – болезнь минимальных изменений, 1 – IgM-нефропатию, 1 – мембранно-пролиферативный гломерулонефрит I типа. Клинически гломерулонефрит проявлялся у 30 пациентов нефротическим и у 50 пациентов – нефритическим синдромом. Все пациенты обследованы в период обострения нефрита и получали патогенетическую терапию согласно клиническим про-

токолам Научного общества нефрологов России. Период проспективного наблюдения составил 12 мес, спустя этот период производили повторное обследование пациентов. Средний возраст пациентов составил $36,2 \pm 1,27$ года, из них лиц мужского пола было 51, женского – 29. Средняя продолжительность гломерулонефрита составила $5,1 \pm 0,6$ года. ХБП С1 ст. регистрировали у 40 пациентов, С2 ст. – у 24, С3А ст. – у 10, С3Б ст. – у 4 больных. Средняя величина индекса массы тела (ИМТ) представлена значением $25,0 \pm 3,8$ кг/м², при этом абдоминальное ожирение встречалось всего у 10 пациентов. Критериями исключения были пациенты в возрасте младше 18 и старше 80 лет, страдающие сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, вирусными гепатитами В, С, ВИЧ-инфекцией, различными системными заболеваниями; наличие упоминаний в анамнезе алкоголизма и наркомании любого генеза, подтвержденных психических нарушений. Также исключались пациенты, имеющие СКФ менее 15 мл/мин (ХБП 5 стадии).

Всем пациентам проводили клиническое обследование, которое включало оценку жалоб, объективного статуса. Из биохимических параметров оценивали уровень креатинина крови, мочевины, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI). Уровень резистина в сыворотке крови определяли однократно, в начале исследования, до старта проведения патогенетической, нефропротективной терапии. Всем больным выполняли пункционную нефробиопсию (световая микроскопия, иммунофлюоресцентный анализ, электронная микроскопия).

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ «Statistica 10,0» («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

Средняя концентрация резистина в сыворотке крови у исследуемых пациентов составила $13,42 \pm 3,68$ нг/мл и варьировала от 7,4 до 19,7 нг/мл. При проведении корреляционного анализа не было выявлено взаимосвязи резистина с такими показателями, как возраст пациента ($r = 0,06$, $p = 0,57$) и продолжительность болезни ($r = -0,08$, $p = 0,47$), ИМТ ($r = -0,06$, $p = 0,59$), систолическое артериальное давление (САД) ($r = -0,11$, $p = 0,34$) и диастолическое АД (ДАД) ($r = 0,07$, $p = 0,55$). Подтверждением влияния резистина на течение нефрита могла бы стать взаимосвязь показателя с протеинурией и параметрами функции почек. Статистически значимые корреляционные связи были выявлены в отношении исходной протеинурии в разовой порции ($r = 0,32$, $p = 0,04$) и суточном объеме мочи ($r = 0,39$, $p = 0,001$) (рис. 1).

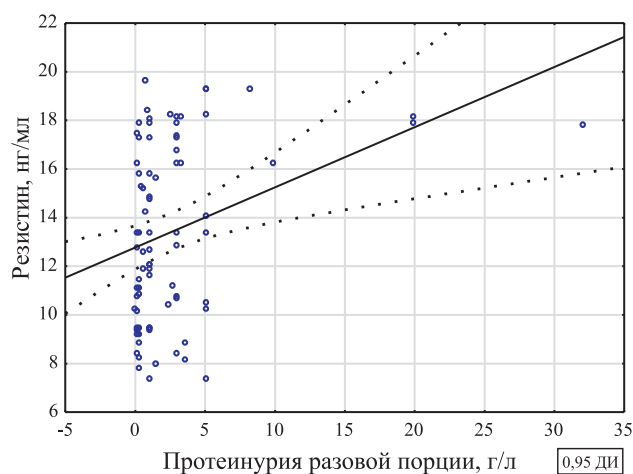
По данным исследования пациентов через 12 мес, уровень суточной протеинурии достоверно уменьшился ($r = 0,36$, $p = 0,001$). Несмотря на ассоциацию повышенной концентрации резистина крови с высокими значениями протеинурии, темпы ее снижения в процессе терапии и годового наблюдения были тем выше, чем исходно выше была суточная протеинурия ($r = -0,31$, $p = 0,005$).

Зависимости резистина от параметров, отражающих функцию почек: СКФ, мочевины, креатинина, определенных исходно ($r = 0,07$, $p = 0,53$; $r = -0,13$, $p = 0,26$; $r = -0,10$, $p = 0,36$ соответственно) и спустя 12 мес ($r = 0,17$, $p = 0,13$, $r = -0,19$; $p = 0,09$; $r = -0,19$, $p = 0,09$), выявлено не было, также как не было выявлено связи с темпами снижения/повышения этих показателей спустя 12 мес ($r = 0,17$, $p = 0,13$; $r = -0,08$, $p = 0,49$; $r = -0,19$, $p = 0,09$ соответственно).

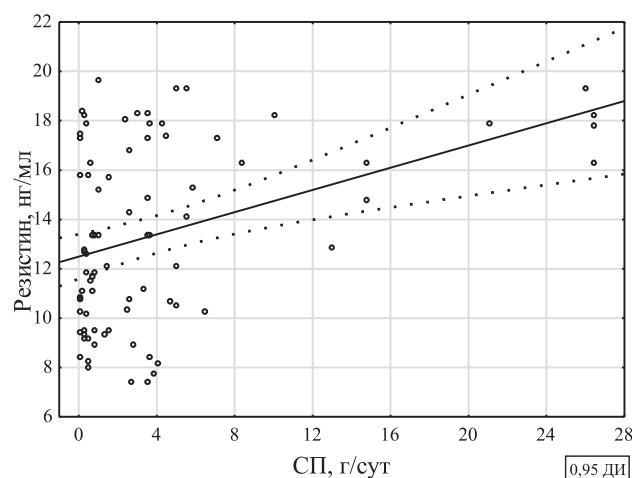
Анализируя данные по артериальной гипертензии в период годового исследования, мы видим достоверно значимое снижение уровня систолического артериального давления ($r = 0,49$, $p = 0,004$), при этом уровень диастолического артериального давления оставался без изменений.

При оценке взаимосвязи резистина с СОЭ ($r = 0,28$, $p = 0,014$) и фибриногеном крови ($r = 0,24$, $p = 0,033$) было показано, что данные параметры статистически значимо коррелируют (рис. 2). Это может служить косвенным свидетельством провоспалительной активности резистина.

Для дальнейшего анализа нами было проведено разделение пациентов на две группы – с нефротическим и нефритическим вариантами течения нефрита. Уровень резистина у пациентов с нефротическим вариантом был выше ($14,8 \pm 0,7$ против $12,7 \pm 0,5$ нг/мл, $p < 0,05$). Уровень суточной протеинурии в группе пациентов с нефротическим синдромом составил $8,53 \pm 1,34$ г/сут, у пациентов с нефритическим синдромом уровень суточной потери белка – $1,44 \pm 0,5$ г/сут ($p < 0,03$). Данные по артериальной гипертензии представлены следующий образом: значение систолического артери-



$$\text{Резистин} = 12,77 + 0,25 \times \text{протеинурия разовой порции}$$



$$\text{Резистин} = 12,5 + 0,23 \times \text{СП}$$

Рис. 1. Графики взаимосвязи резистина с исходной протеинурией в разовой порции (левый график) и суточном объеме мочи (правый график). Здесь и далее приведены уравнения линейной регрессии; СП – суточная протеинурия.

Таблица 1

Влияние резистина сыворотки крови на вероятность развития морфологических изменений при нефритическом синдроме

Показатель	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	χ^2	df	p
Сегментарный гиалиноз капиллярных петель клубочков	-3,39	0,188	1,20	3,97	1	0,046
Утолщение стенок капилляров клубочков	-3,06	0,22	1,25	6,23	1	0,010
Мезангиальные депозиты иммуноглобулинов	-2,51	0,19	1,22	5,10	1	0,020
Интрамембранные депозиты иммуноглобулинов	-3,51	0,29	1,35	9,74	1	0,001
Мезангиальные депозиты IgA	-5,53	0,36	1,44	13,36	1	0,0002
Депозиты IgA в капиллярных петлях клубочка	-2,38	0,18	1,19	4,06	1	0,040

Таблица 2

Влияние резистина сыворотки крови на вероятность развития морфологических изменений при нефротическом синдроме

Показатель	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	χ^2	df	p
Сегментарный гиалиноз капиллярных петель клубочков	-6,58	0,33	1,38	3,94	1	0,045
Утолщение стенок капилляров клубочков	-2,76	0,27	1,31	5,52	1	0,01
Сужение просвета капиллярных петель клубочков	-23,14	1,17	1,00	4,31		0,037
Гиперплазия подоцитов	-3,18	0,25	1,28	5,33	1	0,02
Некроз подоцитов	-12,79	1,62	1,01	8,99	1	0,002
Мезангиальные депозиты иммуноглобулинов	-4,22	0,36	1,44	9,29	1	0,002
Парамезангиальные депозиты иммуноглобулинов	-2,99	0,99	1,33	6,13	1	0,013
Мезангиальные депозиты IgA	-5,07	0,42	1,53	11,64	1	0,0006
Депозиты фибриногена в капиллярных петлях клубочков	-3,35	0,51	1,66	4,68	1	0,03

ального давления в группе с нефротическим синдромом – $126,2 \pm 8,7$ мм рт. ст., в группе с нефритическим синдромом – $122,7 \pm 8,1$ мм рт. ст., ($p=0,07$), диастолическое давление – $81,5 \pm 5,84$ мм рт. ст. против $78,5 \pm 5,9$ мм рт. ст., $p<0,03$ соответственно.

При проведении логистического регрессионного анализа было выявлено, что при нефритическом синдроме увеличение концентрации резистина в сыворотке крови ассоциируется с увеличением вероятности развития ряда морфологических изменений исключительно в почечных клубочках (табл. 1). В частности повышается риск

обнаружения сегментарного склероза, который может отражать формирование репаративного ремоделирования почечного клубочка в условиях выраженного воспалительного процесса. Преимущественно мезангиальное отложение депозитов иммуноглобулинов, в первую очередь IgA, также зависит от концентрации резистина в крови.

При анализе данных логистической регрессии в группе больных с нефротическим вариантом гломерулонефрита спектр влияния резистина на процессы, протекающие в почечной ткани, расширяется (табл. 2).

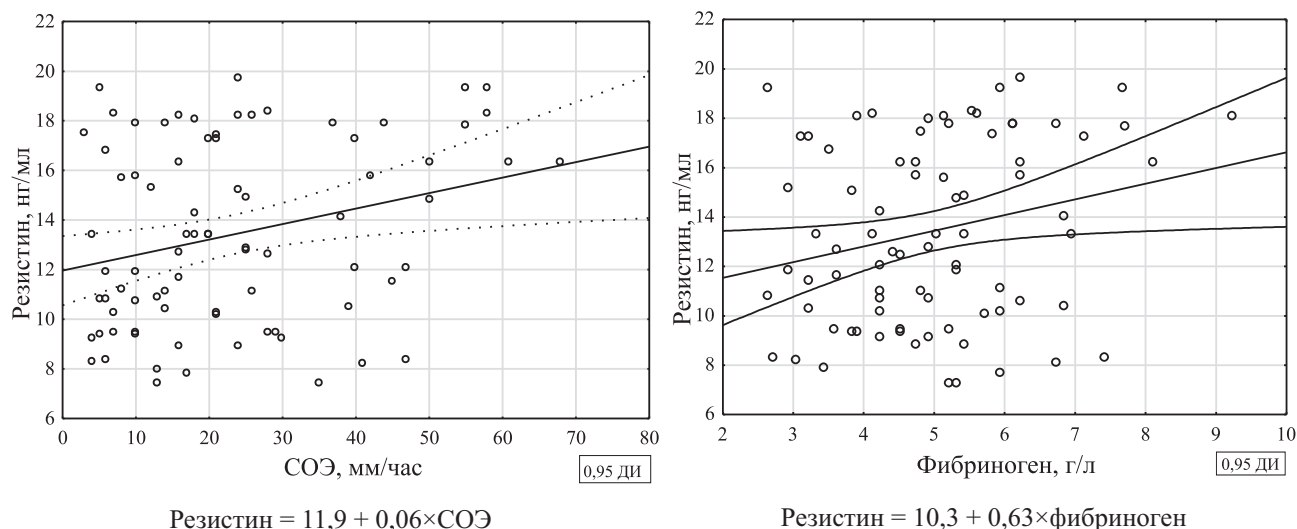


Рис. 2. Взаимосвязь резистина с CO_2 (левый график) и фибриногеном (правый график).

Резистин так же, как и при нефритическом синдроме, оказывал влияние на вероятность развития сегментарного гиалиноза капиллярных петель, утолщение стенок капилляров и отложение депозитов иммуноглобулинов. Это были исключительно гломерулярные изменения. Однако новыми регуляторными эффектами резистина при нефротическом синдроме явились повышение вероятности подоцитарных повреждений (гиперплазия и некроз подоцитов), а также отложение депозитов фибриногена в петлях клубочков.

Выше было показано, что уровень резистина в крови статистически значимо связан с уровнем фибриногена. Возможно, взаимосвязь этих двух параметров свидетельствует о влиянии резистина на процессы инфильтрации сосудистой стенки почечного клубочка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что резистин секретируют преимущественно преадипоциты и в меньшей степени адипоциты жировой ткани, а также макрофаги. В нашем исследовании доля пациентов с абдоминальным ожирением составляла 12%. Поэтому с высокой степенью вероятности можно предполагать, что именно макрофаги, неперенные участники иммунных и воспалительных реакций, определяли уровень резистина у пациентов с активностью нефропатии. Исследований по проблеме оценки роли резистина, как возможного маркера или патогенетического фактора при гломерулопатиях, очень мало. Проведенная нами оценка взаимосвязи резистина с рядом клинических и морфологических параметров при хроническом гломерулонефрите является дополнением к существующим работам по данной проблеме. В нашем исследовании не было показано взаимосвязи резистина с показателями, характеризующими функцию почек. Однако в некоторых исследованиях такая связь была выявлена [7, 8]. Продемонстрированная связь резистина с исходной протеинурией разовой порции и суточной протеинурией предположительно свидетельствует о роли резистина в течении и развитии почечного поражения. Ранее показывалась подобная способность резистина на примере повышения альбумин-креатининового индекса в популяции пожилых гипертоников [8] и в группе нелеченых больных с недиабетической ХБП [9].

В нашем исследовании также была показана способность резистина повышать вероятность целого ряда морфологических признаков гломерулярного поражения при гломерулонефрите.

Данная способность была выявлена как в группе больных с нефритическим, так и нефротическим вариантами течения нефрита. В обоих случаях речь шла о сегментарных клубочковых изменениях, отложениях депозитов иммуноглобулинов, а в случае нефротического варианта – подоцитарных поражениях и отложениях фибриногена в капиллярных стенках клубочков. Эти изменения свидетельствуют о повышении риска развития пролиферативных гломерулярных изменений, а также тяжести этих изменений в условиях гиперрезистинемии [10]. Нам не встретились подобные исследования в литературе, поэтому не представляется возможным проведение параллелей с другими работами. Также не совсем ясны точки приложения резистина в почечной паренхиме. Известно, что он ассоциируется с фактором некроза опухоли- α , интерлейкином-6 и рядом других провоспалительных цитокинов, однако выявленные взаимосвязи требуют дополнительной оценки с привлечением методов анализа экспрессии резистина в почечном биоптате.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования не было выявлено связи резистина с показателями, отражающими функцию почек как исходно, так и на фоне 12-месячного наблюдения и лечения. Было показано, что по мере повышения сывороточной концентрации резистина растет уровень протеинурии, а также повышается вероятность развития клубочковых морфологических изменений, в целом отражающих тяжесть гломерулярного поражения.

Источник финансирования: исследование выполнено на базе и средства ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312. doi: 10.1038/35053000
2. Ибрагимов ВМ, Алискандиев АМ, Батюшин ММ, Сарвилина ИВ. Диагностический протеомный профиль мочи у пациентов с диабетической нефропатией I стадии при сахарном диабете 2 типа. *Нефрология* 2016;5: 69–74 [Ibragimov VM, Aliskandiev AM, Batiushin MM, Sarvilina IV. Diagnosticheskij proteomnyj profil' mochi u pacientov s diabeticheskoj nefropatiej I stadii pri saharnom diabete 2 tipa. *Nefrologija* 2016;5: 69–74]
3. Codoñer-Franch P, Alonso-Iglesias E. Resistin: Insulin resistance to malignancy. *Clin Chim Acta* 2015;438:46–54. doi: 10.1016/j.cca.2014.07.043
4. Al-Hamshary Ael-H, El-Shaer OS, Soliman DR et al. Evaluation of serum Resistin in children with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Electron Physician* 2016 Jul 25;8(7):2595–2601. doi: 10.19082/2595. eCollection 2016 Jul
5. Chi PJ, Liou HH, Hsu BG, Tasi JP. Relationship between

resistin and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2016;86(9):125-131. doi: 10.5414/CN108720

6. Marouga A, Dalamaga M, Kastania AN et al. Circulating resistin is a significant predictor of mortality independently from cardiovascular comorbidities in elderly, non-diabetic subjects with chronic kidney disease. *Biomarkers* 2016;21(1):73-79. doi: 10.3109/1354750X.2015.1118536

7. Hutcheson J, Ye Y, Han J et al. Resistin as a potential marker of renal disease in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2015;179(3):435-443. doi: 10.1111/cei.12473

8. Zhang M, Cui H, Zhu BP, Fu SH. Association of serum resistin with cystatin C and urinary albumin-to-creatinine ratio in elderly Chinese men with essential hypertension. *Postgrad Med J* 2015;91(1073):132-137. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132408

9. Menzaghi C, Salvemini L, Fini GT et al. Serum resistin and kidney function: a family-based study in non-diabetic, untreated individuals. *PLoS One* 2012;7(6):e38414. doi: 10.1371/journal.pone.0038414

10. Андросова СО, Балкаров ИМ, Батюшин ММ и др. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Мухин НА, ред. Научное общество нефрологов России. Ассоциация медицинских обществ по качеству. ГЭОТАР-Медиа, М., 2014;720 [Androsova SO, Balkarov IM, Batjushin MM i soavt. Nefrologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Pod red. Muhina NA. Nauchnoe obshhestvo nefrologov Rossii. Associacija medicinskih obshhestv po kachestvu. Geotar-Media, M., 2014;720]

Сведения об авторах:

Разина Александра Владимировна
344111, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, нефрологическое отделение. Тел.: 8 (928) 107-73-46, E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru
Razina Aleksandra Vladimirovna, MD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Nephrology. Phone: +7 (928) 107-73-46, E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: 8 (918) 501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru
Prof. Mikhail M. Batiushin, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Disease №2. Phone: +7 (918) 501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Проф. Сарвилина Ирина Владиславовна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Социалистическая, д. 74. Бизнес-центр «Купеческий двор», офис 1030, ООО Медицинский центр «Новомедицина» главный врач. Тел.: 8 (903) 436-48-66, E-mail: isarvilina@mail.ru
Prof. Irina V. Sarvilina, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Socialisticheskaya, 74, Business center «Kupechesky Dvor» office 1030,

Medical center «Novomedicine», Chief Physician, Phone: 8 (903) 436-48-66, E-mail: isarvilina@mail.ru

Доц. Пасечник Дмитрий Геннадьевич, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии. Тел.: 8 (928) 900-98-74, E-mail: pathanob2@rambler.ru
Associate professor Dmitriy G. Pasechnik, MD, PhD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Pathology. Phone: +7 (928) 900-98-74, E-mail: pathanob2@rambler.ru

Синельник Елена Александровна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Областная больница № 2, патологоанатомическое отделение, зав. отделением. Тел.: 8 (863) 252-19-30, E-mail: ob2p@mail.ru
Elena A. Sinel'nik, MD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. Rostov regional hospital, Unit of Pathology, chief. Phone: +7(863) 252-19-30, E-mail: ob2p@mail.ru

Антипова Наталья Витальевна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Областная больница № 2, нефрологическое отделение, зав. отделением. Тел.: 8 (918) 553-65-22, E-mail: ob2p@mail.ru
Natal'ja V. Antipova, MD
Affiliation: 344111, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. Rostov regional hospital, Unit of Nephrology, chief. Phone: +7 (918) 553-65-22, E-mail: ob2p@mail.ru

Левицкая Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: 8 (918) 897-94-09, E-mail: levitskayaes@rambler.ru
Assistant Professor Levickaja Ekaterina Sergeevna, MD, PhD
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Disease. Phone: +7(918) 897-94-09, E-mail: levitskayaes@rambler.ru

Бондаренко Николай Борисович
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2, аспирант. Тел.: 8 (950) 851-15-62, E-mail: levitskayaes@rambler.ru
Nikolaj B. Bondarenko, postgraduate student
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Disease. Phone: +7 (950) 851-15-62, E-mail: levitskayaes@rambler.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 31.03.17 г.
Принята в печать: 04.09.17 г.

© С.П.Оранский, Л.Н.Елисеева, В.П.Куриная, А.Ф.Давыдова, 2017
УДК 616.61-036.12-02 : 621.039
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-42-47

С.П. Оранский¹, Л.Н. Елисеева¹, В.П. Куриная², А.Ф. Давыдова³

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

¹Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета, ²отделение нефрологии НИИ «Краевая клиническая больница № 1», ³отделение ревматологии НИИ «Краевая клиническая больница № 1», г. Краснодар, Россия

S.P. Oranskiy¹, L.N. Yeliseyeva¹, V.P. Kurinnaya², A.F. Davydova³

KIDNEY INJURY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

¹Department of Internal Medicine Kuban State Medical University, ²Division of Nephrology of Kuban Regional Hospital № 1, Krasnodar, ³Division of Rheumatology of Kuban Regional Hospital № 1, Krasnodar, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: ретроспективная и одномоментная оценка основных вариантов патологии почек при ревматоидном артрите (РА) с оценкой сердечно-сосудистого риска и ряда биомаркеров воспаления и дисфункции эндотелия. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование включено 780 пациентов с РА, в одномоментное – 175 пациентов, у 63 – выполнена нефробиопсия. Оценивали частоту различных вариантов поражения почек на фоне РА, артериальной гипертензии, анемии. Определяли сывороточные концентрации фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Проведено сравнение показателей в группах по уровню СКФ (более и менее 60 мл/мин). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных с РА показателем с наиболее выраженными статистически значимыми различиями в группах с уровнем СКФ более и менее 60 мл/мин явился 10-летний сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE. Другими статистически значимыми факторами являлись: возраст, частота артериальной гипертензии, анемии, ожирение, активность биомаркеров дисфункции эндотелия. Тубулоинтерстициальный нефрит регистрировали у 27 из 63 пациентов с выполненной нефробиопсией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Развитие хронической болезни почек у пациентов с РА в большей степени может быть связано с сердечно-сосудистыми факторами – индексом SCORE, прогрессирующим поражением эндотелия, возрастом, артериальной гипертензией, анемией, ожирением, а не с выраженностью провоспалительной активации.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, дисфункция эндотелия, хроническая болезнь почек, факторы роста.

ABSTRACT

THE AIM: retrospective and one-time evaluation of the main variants of renal pathology in rheumatoid arthritis (RA) with an assessment of cardiovascular risk and basic biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. **PATIENTS AND METHODS.** The retrospective study included 780 patients with RA, 175 patients at one time, and 63 with nephrobiopsy. The frequency of various variants of renal damage was assessed on the background of RA, arterial hypertension, anemia. Serum concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined. The comparison of the indices in the groups by the level of GFR (more than and less than 60 ml / min) was performed. **RESULTS.** In patients with RA we find statistically significant differences in two groups by 10-year cardiovascular risk according to the SCORE scale was presented. Other statistically significant factors were age, the frequency of arterial hypertension, anemia, obesity, the activity of endothelial dysfunction biomarkers. Tubulointerstitial nephritis was recorded in 27 of 63 patients with nephrobiopsy performed. **CONCLUSION.** Chronic kidney disease in patients with RA can be associated with cardiovascular factors – SCORE index, progressive endothelial dysfunction, age, arterial hypertension, anemia, obesity, but not with the pro-inflammatory activation.

Keywords: rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, chronic kidney disease, growth factors.

ВВЕДЕНИЕ

Неблагоприятная прогностическая значимость поражения почек при ревматоидном артрите (РА) активно привлекает внимание исследователей в последние годы [1]. Те или иные клинические ва-

рианты вовлечения почек в патологический процесс при ревматоидном артрите отмечают у большинства пациентов [2]. Описаны различные варианты поражения почек при ревматоидном артрите, в частности, гломерулонефрит, амилоидоз, васкулит, а также ятрогенные формы (анальгетические тубулопатии, мембранозная нефропатия и др.) [3–5]. Примечательно, что в реальных кли-

Оранский С.П. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кафедра факультетской терапии. Тел.: 8-918-367-10-67, e-mail: s_oransky@inbox.ru

нических условиях у таких больных длительно может не выполняться морфологическая верификация почечной патологии по ряду объективных причин. Ранние проявления функциональных почечных нарушений, особенно при их умеренной выраженности, не всегда обращают на себя внимание клиницистов, в то время как прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) при РА может быть быстрым, особенно в пожилом возрасте, а также при ассоциации с сердечно-сосудистой патологией [1, 6].

По данным некоторых исследователей, развитие ХБП при РА может быть ассоциировано с сердечно-сосудистым поражением в большей степени, чем с активностью самого РА [6]. Обращает на себя внимание, что объем данных по факторам, способствующим развитию сердечно-сосудистой патологии, а также различных вариантов нефропатий и хронической болезни почек при РА недостаточен, а имеющиеся сведения разрозненны, несколько противоречивы [7–10]. Примечательно, что в последнее время ведущими мировыми экспертами предложено выделять РА у пожилых лиц – с дебютом старше 60 лет (т.н. *elderly-onset rheumatoid arthritis*) [11], причем отмечена тенденция к увеличению встречаемости этой формы [12]. Данный вариант заболевания имеет некоторые отличия от РА с дебютом в более молодом возрасте (менее высокая активность артрита, более частая серонегативность, обычно более благоприятное течение), в то же время следует отметить, что

особенности формирования сердечно-сосудистой и почечной патологии как при раннем, так и при позднем дебюте РА продолжают изучаться.

Целью настоящего исследования явилась ретроспективная и одномоментная оценка основных вариантов почечной патологии на расширенной когорте пациентов с РА с оценкой сердечно-сосудистого риска и определением ряда патогенетически значимых биомаркеров воспаления и дисфункции эндотелия.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При проведении исследования соблюдали этические принципы согласно требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008). Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. На первом этапе исследования мы ретроспективно анализировали истории болезни 780 пациентов с РА преимущественно высокой активности, госпитализированных в ревматологическое и нефрологическое отделения головного краевого медицинского учреждения ГБУЗ НИИ – ККБ № 1 Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар) за период с 2006 по 2012 г., что позволяет считать ресурс исследования достаточно репрезентативным. Параллельно выполнялось открытое одномоментное исследование, в которое было включено 175 пациентов с ревматоидным артритом, у которых оценивали ряд патогенетически значимых клинико-инструментальных и лабо-

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика когорт пациентов, включенных в ретроспективное и открытое одномоментное исследования

Показатель	Ретроспективное исследование (n=780)	Одномоментное исследование (n=175)
Возраст, годы	53,0±11,6	54,2±11,5
Женщины, n (%)	696 (89,2)	147 (84)
Мужчины, n (%)	84 (10,8)	28 (16)
Артериальная гипертензия	310 (39,7)	70 (40)
Анемия	265 (34,0)	62 (35,4)
Продолжительность РА, годы	4,2±2,0	4,5±2,9
Позитивность по РФ, n (%)	672 (86,1)	150 (85,7)
Терапия метотрексатом на момент включения в исследование, n (%)	672 (86,1)	148 (84,6)
Терапия НПВС по требованию на момент включения в исследование, n (%)	305 (39,1)	76 (43,4)
Терапия кортикостероидами на момент включения в исследование (малые дозы), n (%)	298 (38,2)	52 (29,7)
Терапия другими препаратами, n (%)	87 (11,1)	31 (17,7)
Боль (ВАШ), мм	6,9±2,1	7,5±2,9
Состояние (ВАШ), мм	7,1±2,5	7,2±2,8
СОЭ, мм/ч	36,3±12,1	41,8±10,1
СРБ, мг/л	33,7±12,4	36,3±11,2
DAS28	5,7±2,1	5,8±1,6
Суточная протеинурия, г	0,7±0,9	1,4±1,3

раторных параметров (табл. 1). Общие критерии включения в одномоментное исследование: верифицированный диагноз РА, возраст – 18–70 лет, подписанное информированное согласие. Критериями исключения из одномоментного исследования являлось наличие любых данных, подтверждающих присутствие у больных с РА острых инфекционных, онкологических заболеваний, алкогольного поражения печени, аллергических реакций, печеночной недостаточности. 63 пациентам выполнена нефробиопсия преимущественно в связи с наличием нефротического синдрома или функциональных почечных нарушений.

Пациентам, включенным в одномоментное исследование, проводили оценку стандартных физических параметров. Диагноз РА устанавливали по диагностическим критериям Американской ревматологической ассоциации (ACR) 1987 г. и классификации ACR/EULAR 2010 г. [13]. Интенсивность боли оценивали по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Для оценки активности РА использовали индекс DAS28.

Показатели гемограммы определяли с помощью анализатора «Bayer Advia 120», сывороточные концентрации СРБ, РФ, мочевины, креатинина, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП, фибриногена, общего белка и его фракций, активности АСТ и АЛТ, уровень суточной протеинурии оценивались с помощью биохимического анализатора «Siemens Advia 1800».

Анимию диагностировали согласно общепринятым клинко-диагностическим критериям ВОЗ (2011). Выраженность хронической сердечной недостаточности определяли по Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН 2010 г. Хроническую болезнь почек верифицировали по критериям KDIGO [14]. 10-летний сердечно-сосудистый риск оценивали по шкале SCORE в модификации экспертов Европейской Антиревматической Лиги EULAR [15].

Измерение АД проводили методом Короткова, ЭКГ выполняли в 12 отведениях на электрокардиографе «Siemens-Sicard», эхокардиографию – на сканере «Vivid 3». Концентрацию сывороточных биомаркеров определяли с помощью иммуноферментного анализатора «Statfax 2100». Использовали готовые тест-наборы следующих производителей: для фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 и трансформирующего фактора роста- β 1 – «Вектор-Бест» (Российская Федерация); для сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) – «Invitrogen» (США). Определе-

ние указанных биомаркеров в сыворотке крови проводилось строго по прилагаемым протоколам производителей.

Статистический анализ результатов исследования проводили с применением программного пакета «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Предварительно оценивали вид распределения в соответствующих выборках (критерий Колмогорова). При нормальном распределении в сравниваемых группах использовали критерий Стьюдента или двусторонний тест различий пропорций. В выборках с асимметричным распределением использовали критерии Краскелла–Уоллиса, Манна–Уитни, Вилкоксона (данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе выполнения настоящей работы мы анализировали данные с учетом величины СКФ или по результатам нефробиопсии. Нефробиопсию у больных с РА в реальной клинической практике выполняют редко и ориентируются обычно на величину СКФ. Величину СКФ, соответствующую ХБП С3 стадии, выявляли у больных с дебютом РА в возрасте моложе 60 лет в 23,2%, старше 60 лет – в 48,2% случаев. Морфологический вариант поражения почек был верифицирован у 63 пациентов (табл. 2). При этом амилоидоз и гломерулонефрит выявляли с одинаковой частотой у трети больных соответственно, а тубулоинтерстициальный нефрит – в 1,5 раза чаще.

В табл. 2 представлено распределение больных в зависимости от величины СКФ и возраста дебюта РА по данным ретроспективного исследования. У большинства пациентов с наличием ХБП отмечалась С1 стадия.

ХБП С2 стадии превалировала в группе пациентов с дебютом РА старше 60 лет. Частота клини-

Таблица 2

Морфологические варианты поражения почек по данным световой и иммунофлюоресцентной микроскопии у 63 пациентов с РА

Морфологический вариант нефропатии	Количество пациентов (%)
Тубулоинтерстициальный нефрит	27 (42,9)
АА-амилоидоз	18 (28,6)
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	6 (9,5)
Мембранозный гломерулонефрит	9 (14,3)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	3 (4,8)

чески развернутой ХБП – С3–С4 стадий не различалась в зависимости от возраста дебюта РА.

В табл. 4 представлены данные о пациентах, включенных в одномоментное исследование.

Пациенты обеих групп не различались по длительности РА, частоте приема НПВС, сывороточной концентрации TNF- α и IL-6. Вместе с тем, риск сердечно-сосудистых событий у лиц моложе 60 лет оказался наиболее высоким. У этих же пациентов чаще отмечались анемия, артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, избыточная масса тела и более высокий уровень VEGF.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенных исследований нами представлены данные об основных вариантах почечной патологии у пациентов, находившихся на стационарном лечении в профильных отделениях специализированного стационара. Снижение экскреторной функции почек среди наших пациентов встречалось достаточно часто, особенно при дебюте РА в старшей возрастной группе. Полученные нами данные об ассоциации с сердечно-сосудистым риском развития хронической болезни почек частично совпадают с данными других исследователей [8, 9]. По мнению

S. Karie et al. [10], развитие ХБП при РА может быть следствием применения нестероидных противовоспалительных препаратов [9], в то время как по нашим данным в общей когорте пациентов не определено различий в частоте применения у пациентов в зависимости от выраженности уменьшения СКФ. Вместе с тем, среди пациентов с выполненной морфологической верификацией варианта нефропатии наиболее часто регистрировали тубулоинтерстициальный нефрит. Данный вариант поражения почек, как правило, сопряжен с особенностями лекарственной терапии. Поэтому судить однозначно о влиянии НПВС на функциональное состояние почек достаточно сложно. Кроме того, следует принимать во внимание тот факт, что спектр используемых НПВС за последние 10 лет существенно изменился.

Уровень биомаркеров активности системного воспаления TNF- α и IL-6 был значительно повышен. Это не позволяет исключить увеличение частоты поражения почек в дальнейшем. Поэтому даже при величине СКФ более 90 мл/мин/1,73 м² пациенты с активностью РА требуют назначения нефропротективной терапии. В особенности это важно у лиц моложе 60 лет. По нашим данным, эта группа «молодых» пациентов с РА имела наибо-

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от величины СКФ и возраста дебюта РА по данным ретроспективного исследования

Показатель СКФ, мл/мин	Пациенты с дебютом РА до 60 лет (n=115)	Пациенты с дебютом РА после 60 лет (n=137)	p
Более 90	65 (56,5%)	55 (40,1%)	0,429
60–89	21 (18,3%)	57 (41,6%)*	0,000
30–59	20 (17,4%)	23 (16,8%)	0,899
15–29	7 (6,1%)	1 (0,7%)	0,050
< 15	2 (1,7%)	1 (0,7%)	0,460

* Значимость различий по сравнению с группой пациентов моложе 60 лет (двусторонний t-тест для сравнения пропорций).

Таблица 4

Данные обследования пациентов, включенных в одномоментное исследование в зависимости от возраста дебюта РА

Показатель	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (n=25)	СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² (n=150)	p
Возраст, годы	62 (32–63)	49 (29–67)	0,040
Длительность РА, годы	8 (4–9)	6 (5–8)	0,050
Частота приема НПВС, n (%)	11 (44)	62 (41,3)	0,800
Частота гипертензии, n (%)	20 (80)	50 (33,3)	0,009
Частота анемии, n (%)	15 (60)	49 (32,7)	0,010
VEGF, пг/мл	237,4 (198,1–299,3)	162,3 (96,3–172,2)	0,04
TGF- β 1, пг/мл	201,4 (176,3–271,2)	135,6 (101,3–157,1)	0,040
Гомоцистеин, мкмоль/л	20,3 (14,1–29,7)	9,3 (5,1–15,4)	0,030
TNF- α , пг/мл	232,1 (127,3–303,1)	212,3 (98,5–298,2)	0,060
IL-6, пг/мл	59,3 (33,7; 59,1)	67,1 (43,9–72,4)	0,050
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 (23–29)	24,3 (20,1–26)	0,041
Риск по шкале SCORE	7,4 (6,9–8)	4,8 (4,1–6,4)	0,0001

лее высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных как классическими (избыточная масса тела, артериальная гипертензия, анемия, гипергомоцистеинемия), так и специфическими (активность системного воспаления) факторами. Комплексное их негативное влияние на сосудистую стенку подтверждалось увеличением концентрации в сыворотке крови VEGF и TGF- β 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерпретируя полученные результаты, можно сделать заключение о том, что развитие ХБП у пациентов с РА может быть связано с комплексом различных влияний. Сочетание популяционных факторов риска с длительно персистирующим системным воспалением обуславливает прогрессирующее поражение эндотелия. Последний является ключевым звеном кардиоренальных взаимоотношений [16, 17]. Полученные данные дополняют существующие представления о механизмах развития почечной патологии на фоне РА и акцентируют внимание исследователей и практических врачей на необходимости активного воздействия на сердечно-сосудистый риск у данной категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2): 206-213
- Демидова НВ, Гусева ИА, Каратеев ДЕ. Клинико-иммунологические аспекты раннего ревматоидного артрита. *Тер арх* 2010; 5:71-77 [Demidova NV, Guseva IA, Karateev DE. Kliniko-immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita. *Ter arh* 2010; 5:71-77]
- Жигалов СА, Марасаев ВВ, Бажина ОВ. Гломерулярные поражения почек при ревматоидном артрите. *Клин нефрол* 2013;6:42-45 [Zhalgalov SA, Marasaev VV, Bazhina OV. Glomerulyarnye porazheniya pochk pri revmatoidnom artrite. *Klin nefrol* 2013;6:42-45]
- Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):242-247
- Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Терентьев ВП, Садовнича НА. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с гломерулонефропатиями различного генеза. *Кубанский научный медицинский вестник* 2012;4:37-42 [Gasnov MZ, Batyushin MM, Terent'ev VP, Sadovnichaya NA. Osobennosti proteomnogo zerkala mochi pacientov s glomerulonefropatiyami razlichnogo geneza. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2012;4:37-42]
- Jesky M, Lambert A, Burden A. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3(12). doi 10.1136/bmjopen-2013-003458
- Toblli JE, Bevilacqua P, Di Gennaro F. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. *Int J Nephrol* 2012;54:6039. Doi 10.1155/2012/546039
- Храмцова НА, Дзизинский АА. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск при ревматоидном артрите. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010;9(5):47-52 [Hramcova NA, Dzizinskij AA. Funkcional'noe sostoyanie pochk i serdechno-sosudistyj risk pri revmatoidnom artrite. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2010;9(5):47-52]
- Батюшин ММ, Выставкина ЕА. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите. *Фундаментальные исследования* 2012;2:249-252 [Batyushin MM, Vystavkina EA. Klinicheskie proyavleniya i faktory riska porazheniya pochk pri revmatoidnom artrite. *Fundamental'nye issledovaniya* 2012;2:249-252]
- Karie S, Gandjbakhch F, Janus N. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):350-354
- Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum* 2003;48:917-926
- Villa-Blanco JL, Calvo-Alen J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging* 2009;26:739-750
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology – European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9): 2569-2581
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, suppl. 2013;3:1-150
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325-331
- Смирнов АВ, Петрищев НН, Панина ИЮ и др. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек. *Тер арх* 2011 83(1):13-17 [Smirnov AV, Petrishchev NN, Panina IYu i dr. Uroven endotelina-1 i reaktivnost sosudov mikrotcirculyatornogo rusla kozhi u bolnyh na rannih stadiyah hronicheskoy bolezni pochk. *Ter arh* 2011 83(1):13-17]
- Смирнов АВ, Петрищев НН, Мнускина ММ и др. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек. *Терапевтический архив* 2012; 84 (6): 9-15 [Smirnov AV, Petrishchev NN, Mnuskina MM i dr. Disfunktsiya endotelii i apoptoz na rannih stadiyah hronicheskoy bolezni pochk. *Terapevticheskiy arhiv* 2012; 84(6): 9-15]

Сведения об авторах:

Доц. Оранский Сергей Петрович, канд. мед. наук 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кафедра факультетской терапии. Тел.: 8-918-367-10-67, e-mail: s_oransky@inbox.ru
Associate professor Sergey P. Oranskiy, MD, PhD
Affiliations: 350063, Krasnodar, Russian Federation, Sedina str. 4Kuban State Medical University of Ministry of Health, Department of Internal Medicine. Phone: 8-918-367-10-67, e-mail: s_oransky@inbox.ru

Проф. Елисеева Людмила Николаевна, д-р мед. наук 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, зав. кафедрой факультетской терапии. Тел.: 8-918-437-59-23, e-mail: yeliseyeva@mail.ru
Professor Ludmila N. Yeliseyeva, MD, DMedSci.
Affiliations: 350063 Krasnodar, Russian Federation, Sedina str. 4 Kuban State Medical University of Ministry of Health, Department of Internal Medicine, chief. Phone: 8-918-437-59-23, e-mail: yeliseyeva@mail.ru

Куринная Валерия Павловна
350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. ГБУЗ «НИИ – Краевая
клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения
Краснодарского края им. проф. С.В. Очаповского, зав. отде-
лением нефрологии.

Valeria P. Kurinnaya, MD

Affiliations: 350086 Krasnodar, Russian Federation, 1 May str.
167 Kuban Regional Hospital № 1, Unit of Nephrology, head

Давыдова Антонина Федоровна

350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167. ГБУЗ «НИИ – Краевая
клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения

Краснодарского края им. проф. С.В. Очаповского, зав. отде-
лением ревматологии.

Antonina Davydova, MD

Affiliations: 350086 Krasnodar, Russian Federation, 1 May str.
167 Kuban Regional Hospital № 1, Unit of Rheumatology, head

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 27.03.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.

© С.С.Туманян, А.Н.Рымашевский, С.В.Туманян, 2017

УДК [612.46 : 546.41]-053.32

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-48-52

С.С. Туманян¹, А.Н. Рымашевский¹, С.В. Туманян²

ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

¹Кафедра акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета, ²кафедра анестезиологии и реаниматологии №1 Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

S.S. Tumanyan¹, A.N. Rymashevsky¹, S.V. Tumanyan²

SOME PECULIARITIES OF KIDNEY DISORDERS IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA AND OBESITY

¹Department of Obstetrics and Gynecology №1, ²Department of Anesthesiology and Reanimatology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучение функциональных особенностей почек у женщин с алиментарным ожирением в условиях преэклампсии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включили 145 женщин с беременностью на сроке 37–40 недель. В 1-ю группу вошли 60 беременных с преэклампсией средней степени тяжести. Во 2-ю – 63 беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением. Контрольная группа – 22 женщины с физиологически протекающей беременностью. Всем беременным определяли скорость клубочковой фильтрации, β 2-микроглобулин в моче, изучали осморегулирующую функцию почек, коллоидно-онкотическое давление, а также содержание лептина. **РЕЗУЛЬТАТЫ** исследований показали, что у 79,4% женщин с преэклампсией средней степени тяжести зафиксировано нарушение функционального состояния почек. У 86,7% пациенток из этой группы выявляли достаточно выраженные нарушения коллоидно-онкотического гомеостаза. У 93,7% женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением нарушения осмотической и метаболической функции почек были более выражены, чем в первой группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сочетанные нарушения коллоидно-онкотического давления и синдрома «гипоперфузии», ведущие к трансформации осмотической и метаболической функции почек, являются причиной формирования почечной дисфункции у женщин с преэклампсией и ожирением, с вовлечением в патологический процесс адаптационных и регуляторных систем беременных.

Ключевые слова: преэклампсия, тубулярная и осморегулирующая функция почек, алиментарное ожирение, лептин.

ABSTRACT

THE AIM: to study the functional capacity of the kidneys in women with alimentary obesity under pre-eclampsia. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 145 pregnant women in a period of 37–40 weeks. The first group included 60 pregnant women with preeclampsia of moderate severity. In the second – 63 pregnant women with preeclampsia of moderate severity and alimentary obesity. Control group – 22 women with physiological pregnancy. All pregnant women have assessed the rate of glomerular filtration, β 2-microglobulin in urine, studied the osmoregulating function of the kidneys, colloid-oncotic pressure, as well as the concentration of leptin. **RESULTS** of the studies showed that 79.4% of women with preeclampsia of moderate severity had a violation of the functional state of the kidneys. In 86.7% of patients from this group, there were quite pronounced violations of colloid-oncotic homeostasis. In 93.7% of women with preeclampsia of moderate severity and obesity, violations of osmotic and metabolic functions of the kidneys were more pronounced than in the first group. **CONCLUSION.** Combined disorders of colloid-oncotic pressure and the syndrome of "hypoperfusion" leading to the transformation of osmotic and metabolic functions of the kidneys are the cause of the renal dysfunction formation in women with preeclampsia and obesity, involving in the pathological process of adaptation and regulatory systems of pregnant women.

Keywords: pre-eclampsia, tubular and osmoregulatory function of the kidneys, alimentary obesity, leptin.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) относится к числу особо серьезных осложнений беременности и является одной из ведущих причин материнской, а так-

же перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. До настоящего времени первопричина ПЭ остается объектом споров. Ведущие концепции ее патогенеза базируются на процессах неполноценного ремоделирования спиральных артерий с формированием эндотелиальной дисфункции, приводящих к органной недостаточности [1, 2].

Туманян С.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1. Тел.: (905) 454-48-45, E-mail: sst89@mail.ru

Частота ПЭ у женщин с алиментарным ожирением (АО) примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [3–6]. В настоящее время, по данным различных авторов, нарушение плацентации и дисбаланс между ангиогенезом и антиангиогенными факторами оказываются главными причинами, осложняющими течение ПЭ у женщин, страдающих АО [4, 5, 7].

Изучение функционального состояния почек у беременных, страдающих ПЭ и АО, вызывает все больший интерес. Почки являются эффекторными органами в системе водно-солевого обмена и осмотического гомеостаза, что делает их важным звеном в развитии ПЭ. Нарушения микроциркуляции, возникающие на фоне ПЭ, могут вызывать разнообразные неблагоприятные эффекты от обратимых функциональных до тяжелых органических изменений почек [8–10]. Немаловажную роль в развитии почечных осложнений у беременных с ожирением, осложненных ПЭ, играет лептин [11], резистентность к которому сопровождается его гиперпродукцией [12, 13]. Под ее влиянием активируется интратрениальная экспрессия трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитах, что потенцирует процессы фиброобразования тканей почек [12, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение функциональной активности почек у женщин с алиментарным ожирением в условиях развившейся ПЭ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 145 беременных женщин на сроке гестации 37–40 нед. Из них 1-ю группу составили 60 беременных с ПЭ средней степени тяжести (ПЭССТ). 2-ю группу составили 63 беременных с ПЭ средней степени тяжести и алиментарным ожирением (ПЭССТ АО). Критериями включения были: отсутствие до настоящей беременности в анамнезе органических поражений сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы. Во 2-ю группу включали беременных с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 . Критериями исключения из исследования служило наличие у обследуемых фоновых заболеваний, предполагающих к развитию ПЭ: патологических образований почек (пороков развития, в том числе врожденных, опухолей почек, мочекаменной болезни и проч.), наличие до беременности признаков хронической болезни почек.

Группы не отличались по основным антропометрическим показателям. Средний возраст пациен-

ток составил $30,6 \pm 0,5$ и $29,7 \pm 0,6$ года соответственно. Группа контроля представлена 22 женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществляли при помощи пробы Реберга–Тареева. Мочу собирали в виде двухчасовых порций, в каждой из которых определяли минутный диурез (V) и концентрацию креатинина, получая два значения скорости клубочковой фильтрации. О состоянии тубулярной функции почек судили по концентрации β_2 -микроглобулина мочи, определяемого с помощью стандартного набора фирмы «Orgentec» (Германия). Для оценки осморегулирующей функции почек определяли минутный диурез (V, мл/мин), осмолярность плазмы (Osm_{pl} ; мосм/кг H_2O) и мочи (Osm_u ; мосм/кг H_2O) с помощью осмометра «Vapro 5600» фирмы «Wescor, Inc» (США), с последующим расчётом концентрационного коэффициента (K_K), клиренса осмолярности ($Cosm$, мл/мин) и клиренса свободной воды (CH_2O , мл/мин). Коллоидно-онкотическое давление (КОД) крови оценивали по формуле:

$КОД = 0,521 \cdot ОБП - 11,4$, где ОБП – общий белок плазмы. Исследовали содержание лептина стандартным набором для иммуноферментного анализа «DRG» (Германия).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2013» («Microsoft Corporation», США) и «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc.», 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

У 79,4% женщин с ПЭССТ было выявлено нарушение функционального состояния почек. У 86,7% пациенток из этой группы отмечались достаточно выраженные нарушения коллоидно-онкотического гомеостаза. Зарегистрированное снижение КОД на 20,7% ($p < 0,05$), было обусловлено формированием у этой группы женщин внутрисосудистой гиповолемии (рисунок). Также было установлено понижение K_K на 20,5% ($p < 0,05$), происходящее за счет уменьшения Osm_{pl} на 18,3% ($p < 0,05$) и умеренного снижения Osm_{pl} .

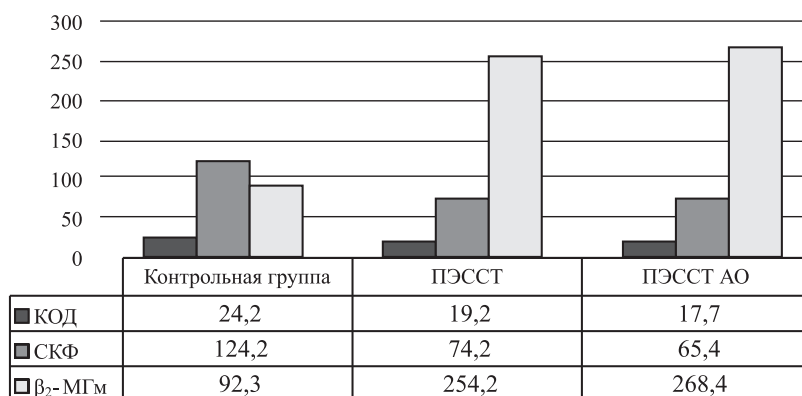


Рисунок. Некоторые показатели осморегулирующей и тубулярной функции почек у здоровых беременных и женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением.

КОД – коллоидно-онкотическое давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; β₂-МГМ – β₂-микроглобулин мочи.

Согласно полученным нами данным, зафиксировано понижение Cosm на 53,8% ($p < 0,05$), главным образом, за счет значительного понижения V на 46,1% ($p < 0,05$), указывая на задержку Na^{2+} в интерстициальном пространстве. Это заверялось и уменьшением $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ на 61,5% ($p < 0,05$). При этом СКФ у женщин с ПЭССТ снижалась на 40,2% ($p < 0,05$). Об указанных изменениях свидетельствовало и существенное повышение экскреции β₂-МГМ на 175,4% ($p < 0,05$), удостоверяя значимые нарушения тубулярной функции почек у этой группы беременных (см. рисунок). Все вышеуказанные изменения проходили на фоне увеличения концентрации лептина в плазме крови по сравнению с контрольной группой на 49,4% ($p < 0,05$), свидетельствуя о его влиянии на тубулярный аппарат у данной категории пациенток, что подтверждалось достаточно высокой корреляционной зависимостью между лептином и β₂-МГМ ($r = 0,78$, $p < 0,05$).

В группе женщин с ПЭССТ АО нарушения осмотической и метаболической функции почек были отмечены в 93,7% случаев, причем они

были более выражены, чем у женщин без АО. Так, полученные нами данные показали, что в группе женщин с ПЭССТ АО из-за достоверного понижения Osm_{u} на 24,3% ($p < 0,05$) и Osm_{pl} до 40% уменьшался $K_{\text{к}}$ ($p < 0,05$) (таблица). Эти данные указывали на усугубление внутрисосудистой гиповолемии в этой группе, подтверждающееся выявленным снижением осмоляльности и КОД на 26,9% ($p < 0,05$). Обнаруженное снижение Cosm на 61,5% ($p < 0,05$) происходило, главным образом, за счет значительного уменьшения количества V на 53,8% ($p < 0,05$), свидетельствуя об увеличении объема интерстициальной жидкости и дальнейшем прогрессировании внутрисосудистой гиповолемии. На это указывало как понижение $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$ на 76,9% ($p < 0,05$), так и СКФ на 47,3% ($p < 0,05$). О данных трансформациях указывало также и значительное увеличение экскреции β₂-МГ на 190,8% ($p < 0,05$), подтверждая выраженные нарушения тубулярной функции почек у женщин с ПЭССТ АО (см. рисунок). На этом фоне концентрация лептина, так же как и в 1-й группе, увеличивалась на 159,6% ($p < 0,05$), коррелируя с β₂-МГМ ($r = 0,84$, $p < 0,05$).

Таблица

Осморегулирующая функция почек у здоровых беременных и женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа, n=22	Преэклампсия средней степени тяжести, n=60	Преэклампсия средней степени тяжести и ожирение, n=63
Осмоляльность мочи, мосм/кг H ₂ O	568,2±23,2	464,1±22,6*	430,2±20,4*
Осмоляльность плазмы, мосм/кг H ₂ O	283,0±1,2	279,4±1,1*	274,6±1,2**
Минутный диурез, мл/мин	1,3±0,03	0,7±0,02*	0,6±0,04**
Концентрационный коэффициент, ус.ед.	2,5±0,05	1,6±0,03*	1,5±0,02**
Клиренс осмоляльности, мл/мин	2,6±0,05	1,2±0,07*	1,0±0,08*
Клиренс осмотически свободной воды, мл/мин H ₂ O	-1,3±0,04	-0,5±0,06*	-0,3±0,05**

* Различия статистически значимы по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), ** различия статистически значимы по отношению к преэклампсии средней степени тяжести ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании в группе беременных с ПЭССТ отмечено нарушение концентрационных показателей, прогрессирующее поражение тубулярного аппарата почек, снижение скорости клубочковой фильтрации. На этом фоне имели место достаточно выраженные нарушения коллоидно-онкотического гомеостаза, свидетельствующие о формировании внутрисосудистой гиповолемии у этой группы женщин.

Отмечено также, что у женщин с ПЭССТ беременность протекает на фоне интенсификации жирового метаболизма, обусловленного дезадаптационными процессами к новому нейроэндокринному статусу. Вероятно поэтому во время беременности концентрация лептина повышается независимо от увеличения массы тела.

На основании полученных нами данных, можно предполагать, что у женщин с ПЭССТ АО имеют место сочетанные нарушения белкового и осмотического гомеостаза, ведущие к прогрессированию внутрисосудистой гипогидратации по сравнению с женщинами, страдающими ПЭССТ. Выявленные у них нарушения функции канальцевого аппарата обусловлены нарушением ауторегуляции внутри почечного кровообращения, проявляющимся вазоконстрикторными реакциями, наиболее выраженными у женщин с АО. Косвенно это подтверждалось повышением концентрации лептина, который способствует дисфункции тубулярного аппарата почек.

Полученные нами данные подтверждают выводы ряда исследователей, установивших, что реализация эффектов лептина происходит за счет рецепторов, расположенных во внутренней зоне мозгового вещества, канальцах и собирательных трубочках [11, 14]. Кроме того, в эксперименте было показано, что экзогенное введение лептина сопровождается развитием протеинурии и формированием гломерулосклероза [11, 15]. В этой связи можно предполагать, что у женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭ, скорее всего, увеличивается не только его концентрация, но и формируется качественно другой изомер лептина, который не способен обеспечить нормальный метаболизм и обменные процессы у плода во время беременности [16]. Представляет определенный интерес, что подобные изменения отмечают и у пациентов с хронической болезнью почек [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у 79,4% женщин с ПЭССТ, а также у 93,7% женщин с ПЭССТ АО выявлены

значительные нарушения осмотической и тубулярной функции почек. Сочетанные нарушения КОД и синдрома «гипоперфузии», ведущие к трансформации осмотической и метаболической функции почек, являются причиной формирования почечной дисфункции у женщин с ПЭ и АО, с вовлечением в патологический процесс адаптационных и регуляторных систем беременных.

Источник финансирования – собственные средства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зарудий ФС, Громакова ЛС, Рахманова РТ, Фролов АЛ. Преэклампсия (обзор литературы). *Вестн БГМУ* 2014; (3): 19–35 [Zarudiy FS, Gromakova LS, Rakhmanova RT, Frolov AL. Preeklampsia (obzor literatury). *Vestnik BGMU* 2014; (3): 19–35 (in Russ.)]
2. Сидорова ИС, Никитина НА. Преэклампсия в центре внимания врача-практика. *Акуш и гинекол* 2014; (6): 4–9 [Sidorova IS, Nikitina NA. Preeklampsia v tsentre vnimaniya vracha-praktika. *Akusherstvo i ginekologiya* 2014; (6): 4–9 (in Russ.)]
3. Боровкова ЕИ. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2010; (2): 21–25 [Borovkova EI. Vedenie beremennosti u patsientok s izbytochnym vesom i ozhireniem. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* 2010; (2): 21–25 (in Russ.)]
4. Кузнецова ОС, Чернышев АВ. Социальные и экономические последствия ожирения (по данным литературы). *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки* 2014; 19 (3): 1012 – 1014 [Kuznetsova OS, Chernyshev AV. Sotsial'nye i ekonomicheskie posledstviya ozhireniya (po dannym literatury). *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki* 2014; 19 (3): 1012 – 1014 (in Russ.)]
5. ACOG Committee Opinion number 549. Obesity in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2013; 121(1): 213–217. doi: <http://10.1097/01.AOG.0000425667.10377.60>
6. Макаров ИО, Боровикова ЕИ, Байрамова МА и др. Особенности течения III триместра беременности и родов у пациенток с ожирением. *Акуш и гинекол* 2011; 8: 48–53 [Makarov IO, Borovikova EI, Bayramova MA. dr. Osobennosti techeniya III trimestra beremennosti i rodov u patsientok s ozhireniem. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 8: 48–53 (in Russ.)]
7. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol* 2009; 587 (14): 3453–3458. doi: 10.1113/jphysiol.2009.173252
8. Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(10): 1121–1135. doi: 10.1152/ajprenal.00042.2014
9. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123(24): 2856–2869. doi: 10.1161/circulationaha.109.853127
10. Maynard S. Angiogenic factors and preeclampsia / S. Maynard, S. Karumanchi. *Semin Nephrol* 2011; 31: 33–46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004
11. Крячкова АА, Савельева СА, Галлямов МГ и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ* 2010; 1(12): 34–38 [Kryachkova AA, Savel'eva SA, Gallyamov MG i dr. Rol' ozhireniya v porazhenii pochetk pri metabolicheskom sindrome. *Nefrologiya i dializ*. 2010; 1(12): 34–38 (in Russ.)]
12. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014; 220(2): 47–59. doi: 10.1530/JOE-13-0339

13. Declèves AE, Sharma K. Obesity and kidney disease: differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(1): 28–36. doi: 10.1097/MNH.0000000000000087

14. Papafragaki DK, Tolis T. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. *Hormones* 2005; 4 (2): 90–95

15. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151:175–183. doi: 10.1159/000095328

16. Misra VK, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity* 2011; 19: 416–421. doi: 10.1038/oby.2010.172

17. 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, Kayukov IG i dr. Leptin – novyi gormon zhirovoy tkani: znachenie v razvitii ozhireniia, patologii serdechno-sosudistoi sistemy i pochek. *Nephrologia* 2005; 9 (1): 9–19 (in Russ.)]

Сведения об авторах:

Туманян Сергей Сергеевич

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедры акушерства и гинекологии №1, ассистент. Тел.: (905) 454-48-45, E-mail: sst89@mail.ru

Sergey S. Tumanyan, MD

Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevansky, 29. Rostov State Medical University, Department of Obstetrics

and Gynecology No. 1, assistant Professor. Phone (905) 454-48-45; E-mail: sst89@mail.ru

Проф. Рымашевский Александр Николаевич, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1. Тел.: (863) 294-78-98, E-mail: rymashevskyan@mail.ru

Prof. Alexander N. Rymashevsky MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevansky, 29. Rostov State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1. Phone (863) 294-78-98; E-mail: rymashevskyan@mail.ru

Проф. Туманян Сергей Вартанович, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии. Тел.: (863) 256-55-85, E-mail: stv53@mail.ru

Prof. Sergey V. Tumanyan MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevan, 29. Rostov State Medical University, Department of Anesthesiology and Reanimatology. Phone (863) 256-55-85; E-mail: stv53@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.03.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.

© В.В. Жежа, О.Б. Кузьмин, Р.А. Либис, Н.П. Горбунова, 2017

УДК 616.611-002-036.12-06-053.32

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-53-58

В.В. Жежа¹, О.Б. Кузьмин¹, Р.А. Либис², Н.П. Горбунова²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ МОЧИ NGAL И KIM-1 ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹Кафедра фармакологии, ²кафедра госпитальной терапии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия*V.V. Zhezha¹, O.B. Kuzmin¹, R.A. Libis², N.P. Gorbunova²*

APPLYING OF URINE BIOMARKERS NGAL AND KIM-1 FOR EARLY DETECTION OF RENAL PROXIMAL TUBULAR DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹Department of Pharmacology, ²Department of Hospital therapy Orenburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: выяснить возможность применения биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для раннего выявления повреждения проксимальных канальцев (ПК) и тубулоинтерстиция у недиабетических больных с АГ с ХБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании участвовали 60 больных (16 мужчин и 44 женщины, в возрасте 60,4±8,37 года) с первичной или нефрогенной АГ II–III степени, которые были разделены на группы: 1-я группа с СКФ >90 мл/мин/1,73 м², n = 27, 2-я группа с СКФ 60–74 мл/мин/1,73 м², (n=18), 3-я группа с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (n = 15). Группу контроля составили 15 нормотензивных лиц (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст 49,8±9,68 года) без явных признаков заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы. Всем пациентам проведено комплексное обследование с определением содержания в моче NGAL («Human NGAL ELISA kit») и KIM-1 («Human KIM-1 Immunoassay ELISA»). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В моче больных 2-й и 3-й группы выявлено повышенное по сравнению с контрольной группой содержание NGAL в 2,62 и 7,22 раза соответственно. Прирост концентрации KIM-1 мочи в этих же группах пациентов составил 2,12 и 3,14 раза соответственно. Похожие результаты были получены и в выделенной группе (n = 30) больных с АГ с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ). Концентрация NGAL мочи в группе таких больных с легкой дисфункцией почек (СКФ 67,2±5,93 мл/мин/1,73 м²) превышала показатели группы сравнения в 2,36 раза, а в группе пациентов с выраженным нарушением функции почек (СКФ 53,6±6,67 мл/мин/1,73 м²) – в 9,09 раза (p < 0,05). Аналогичные данные прироста содержания KIM-1 в моче больных с ХСНсФВ составили 1,84 и 6,87 раза соответственно (p < 0,05). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Прирост NGAL мочи более чем в 2,5 раза или прирост KIM-1 мочи более чем в 2 раза по сравнению с нормальными значениями может быть диагностическим маркером раннего повреждения ПК и тубулоинтерстиция у недиабетических больных с АГ с С2 стадией ХБП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, NGAL, KIM-1.

ABSTRACT

THE AIM: to investigate the possibility of the use of urine biomarkers NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and KIM-1 (kidney injury molecule-1) for early detection of damage to proximal tubules (PT) and tubulointerstitium in nondiabetic hypertensive patients with CKD stage 2. **PATIENTS AND METHODS.** The research involved 60 patients (16 men and 44 women, mean age 60,4±8,37 years) with primary and nephrogenic hypertension, which were divided into 3 groups: 1 gr. with GFR >85 ml/min/1,73 m², 2 gr. with GFR 60-74 ml/min/1,73 m², and 3 gr. with GFR <60 ml/min/1,73 m². The control group consisted 15 normotensive individuals (6 men and 9 women, mean age 49,8±9,68 years) without overt signs of kidney and cardiovascular diseases. All patients carried out a comprehensive survey with determination the content of urine NGAL («Human NGAL ELISA kit») and KIM-1 («Human KIM-1 Immunoassay ELISA»). **RESULTS.** Increased NGAL content in the urine of patients 2 and 3 gr. were identified respectively in 2,62 and 7,22 times compared with the control group. Augmentation the concentration of KIM-1 in the urine of the same patients groups was respectively 2,12 and 3,14 times. Similar results were obtained in a selected group (n = 30) of hypertensive patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. Urinary NGAL concentration in the group of patients with mild renal dysfunction (GFR 67,2±5,93 ml/min/1,73 m²) was higher than the comparison group data in 2,36 times, and in the patients with severe renal impairment (GFR 53,6±6,67 ml/min/1,73 m²) – to 9,09 times (p < 0,05). Similar data growth KIM-1 content in the urine of the patients with CHFpEF were respectively 1,84 and 6,87 times (p < 0,05). **CONCLUSION.** Urinary NGAL increase by more than 2,5 times and increase urinary KIM-1 more than 2 times compared with normal values can be diagnostic marker of early damage of PT and tubulointerstitium in nondiabetic hypertensive patients with stage 2 CKD.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, NGAL, KIM-1.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включавшего 15570 человек, хроническая болезнь почек (ХБП), оцениваемая по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), встречается у 36,6% лиц с артериальной гипертензией (АГ). Из них у 34,8% выявляют ХБП С2 стадии (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²), а у 1,8% – С3а и более тяжелые стадии заболевания (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) [1]. Сейчас становится все более очевидным, что формирование нефропатии у гипертензивных больных с С2 стадией ХБП, особенно уже имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС) и/или другие сердечно-сосудистые заболевания, ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и ухудшением прогноза их жизни [2, 3]. В связи с этим существенное значение приобретает разработка новых подходов к раннему выявлению повреждения почек у больных с АГ, включая пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ). Одним из таких подходов может быть определение в моче NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов), KIM-1 (молекула повреждения почки-1) и других биомаркеров повреждения проксимальных канальцев (ПК) и тубулоинтерстиция, рекомендуемых в качестве дополнительных критериев для улучшения ранней диагностики и оценки рисков у больных с острым повреждением почек [4–6].

Цель работы – выяснить возможность применения биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи для раннего выявления повреждения ПК и тубулоинтерстициальной ткани у недиабетических больных с АГ с С2 стадией ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 гипертензивных больных обоего пола, госпитализированных по поводу ухудшения течения АГ II–III степени. Пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом не включали в исследование. Всем больным проведено комплексное нефроурологическое обследование с оценкой содержания в утренней порции мочи креатинина, альбуминов и биомаркеров NGAL и KIM-1. Концентрацию креатинина в сыворотке крови и моче и содержание альбуминов в моче определяли с помощью фирменных реактивов на автоматическом анализаторе «BioSystems A25» («BioSystems», Испания). Величину СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI [7]. Количественное определение в моче биомаркеров NGAL и KIM-1 проведено с помощью наборов «Human

NGAL ELISA kit» («Hycult biotech», Нидерланды) и «Human KIM-1 Immunoassay ELISA» («R&D Systems», США) с использованием автоматического прибора «Watcher Bio-RAD PW40» и иммуноферментного анализатора «Microplate reader Bio-RAD 680» («Bio-RAD Laboratories Inc.», США). Образцы мочи предварительно центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин и хранили при температуре –70 °С до момента исследования. Группу сравнения составили 15 нормотензивных (6 мужчин и 9 женщин) здоровых лиц (средний возраст 49,8±9,68 года) без явных признаков почечных и сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные показали, что концентрация NGAL и KIM-1, выявляемая в моче здоровых испытуемых и больных с АГ с ХБП разной степени тяжести, находится в пределах референтных значений, указанных для соответствующих биомаркеров.

Для более точной оценки результатов исследования пациенты были разделены по величине СКФ на 3 группы: 1-я группа с СКФ>90 мл/мин/1,73 м² (n = 27), 2-я группа с СКФ 60–74 мл/мин/1,73 м² (n = 18), 3-я группа с СКФ<60 мл/мин/1,73 м² (n = 15). У большинства пациентов с АГ была выявлена сопутствующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–III ФК NYHA. В связи с этим для выяснения характера сердечной декомпенсации (систолическая или диастолическая дисфункция) у всех пациентов с ХСН определяли величину фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца на ультразвуковом сканере «SonoAce X8» («Samsung Medison», Корея). Более подробная характеристика различных групп обследованных больных представлена в табл. 1.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «Statistica 6,0» («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического ± ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью критерия Манна–Уитни; 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

Значительную часть из 60 больных с АГ, включенных в исследование, составляли лица с клинически выраженной ХСН (81,7%), большинство из которых имели I–II ФК NYHA (см. табл. 1). Средняя величина ФВ ЛЖ в этой группе пациентов

составила $59,3 \pm 6,57\%$, что подтверждает наличие у большинства из обследованных гипертензивных больных клинически выраженной сопутствующей ХСН с сохранной ФВ (ХСНсФВ) [8]. Для оценки возможности раннего выявления повреждения ПК почек в этой категории пациентов содержание биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче дополнительно было исследовано в группе из 30 больных с АГ с ХСНсФВ II–III ФК NYHA, выделенной из общей группы пациентов.

Для общей группы больных с АГ была характерна также потеря альбуминов с мочой на уровне $(10,9 \pm 11,7 \text{ мг/г креатинина})$, что существенно превышало аналогичный показатель в контрольной группе здоровых испытуемых $(2,49 \pm 0,93 \text{ мг/г креатинина мочи})$. Исходя из того, что при альбуминурии А1 в диапазоне $10\text{--}29 \text{ мг/г креатинина}$ мочи сохраняется связь между уровнем альбумина мочи и риском сердечно-сосудистых осложнений [7], для оценки содержания в моче исследуемых биомаркеров была дополнительно сформирована группа, в которую были включены 19 обследованных больных с АГ с отношением альбумин/креатинин мочи $> 10 \text{ мг/г креатинина}$.

В табл. 2 представлены результаты, полученные при анализе исследуемых биомаркеров в

моче у больных с АГ, разделенных на группы с сохраненной и нарушенной функцией почек. В моче пациентов с сохраненной функцией почек уровень обоих биомаркеров существенно не изменился по сравнению с контрольными значениями, хотя и имел тенденцию к некоторому увеличению. Содержание NGAL в моче у больных с ХБП С2 и С3 стадий возросло в 2,62 и 7,22 раза соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что прямо указывает на повреждение ПК и тубулоинтерстиция в этих категориях больных с АГ. В этих же группах был отмечен достоверный, но менее выраженный прирост концентрации в моче KIM-1. Содержание этого биомаркера в моче у пациентов с легкой и значительно нарушенной функцией почек возросло в 2,12 и 3,14 раза соответственно ($p < 0,05$). В отдельной группе больных с АГ с альбуминурией $> 10 \text{ мг/г креатинина}$ мочи содержание KIM-1 в моче существенно не изменилось, в то время как концентрация NGAL возросла в 2,02 раза ($p < 0,05$). Оценка этих результатов показывает, что более чувствительным биомаркером недиабетического повреждения почек у больных с АГ является NGAL мочи, который позволяет более точно выявлять повреждение ПК и тубулоинтерстиция не только у больных с вы-

Таблица 1

Характеристика обследованных больных с артериальной гипертензией [M±SD]

Показатель	Общая группа пациентов n = 60	Стадии ХБП			Пациенты с альбуминурией > 10 мг/г креатинина, n = 19	Пациенты с ХСНсФВ II–III ФК NYHA, n = 30
		C1, n = 27	C2, n = 18	C3, n = 15		
Возраст, годы	60,4±8,37	60,1±9,50	60,7±8,06	60,6±7,30	56,6±7,32	61,1±6,67
Пол:						
мужской	16	5	5	6	8	7
женский	44	22	13	9	11	23
Систолическое АД, мм рт. ст.	178,7±12,6	176,0±11,3	179,8±11,6	182,0±15,7	181,2±10,9	178,3±12,8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	101,9±6,39	101,2±5,96	102,5±7,33	102,7±6,45	102,2±5,88	100,1±7,92
Длительность АГ:						
3–5 лет	10,4±8,84	12,5±8,74	8,67±6,95	8,67±10,8	7,95±6,80	10,7±9,09
6–10 лет	23	7	9	7	12	11
более 10 лет	19	11	1	7	3	8
более 10 лет	18	9	8	1	4	11
Диагноз:						
эссенциальная гипертензия	39	21	11	7	12	20
хронический пиелонефрит	21	6	7	8	7	10
ХСН, ФК NYHA						
I	19	11	7	1	3	
II	28	10	9	9	11	28
III	2			2		2
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	84,4±37,2	72,8±39,4	89,9±41,6	131,6±62,3	82,5±30,4	83,1±36,2
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,4±19,1	94,2±7,50	67,3±5,22	51,3±6,58	70,3±16,5	72,6±16,9
Альбуминурия, мг/г креатинина мочи	10,9±11,7	8,42±5,53	11,2±8,20	14,9±20,4	22,7±15,8	9,97±7,12
NGAL мочи, нг/мл	6,04±9,67	3,29±2,33	4,61±2,55	12,7±17,8	3,55±2,23	7,60±12,8
KIM-1 мочи, нг/мл	2,23±1,82	1,42±1,37	2,37±1,42	3,52±2,29	2,09±1,62	3,70±6,48

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ФК NYHA – функциональный класс Нью-Йоркской ассоциации сердца; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов; KIM-1 – молекула повреждения почки-1.

раженным нарушением почечной функции, но и у пациентов с легкой дисфункцией почек и лиц со средним уровнем СКФ $70,3 \pm 16,5$ мл/мин/1,73 м², имеющих альбуминурию в диапазоне 10–29 мг/г креатинина мочи.

Данные, полученные у больных с АГ с сопутствующей ХСНсФВ II–III NYHA, представлены в табл. 3. Присоединение ХСНсФВ усугубляло повреждение ПК и канальцевого тубулоинтерстиция, формирующееся у больных с АГ. Прежде всего, это касается лиц с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², у которых был выявлен прирост содержания NGAL и KIM-1 в моче в 9,09 и 6,87 раза ($p < 0,05$) соответственно. В отличие от общей группы пациентов с АГ, достоверное увеличение концентрации NGAL в моче было отмечено не только в группе больных с ХСНсФВ с СКФ 60–74 мл/мин/1,73 м², но и в группе пациентов с сохраненной функцией почек, у которых прирост этого показателя составил 2,12 раза ($p < 0,05$). Содержание KIM-1 в этой группе пациентов с ХСНсФВ, как и в аналогичной группе лиц из общей популяции больных с АГ, существенно не изменилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В большинство клинических исследований, посвященных оценке прогностической ценности NGAL мочи как биомаркера повреждения ПК и тубулоинтерстиция, включены больные с ХБП с С3 и более тяжелыми стадиями заболевания. Их результаты свидетельствуют о том, что исходно повышенный уровень NGAL мочи, коррелирует

с величиной СКФ, концентрацией креатинина в сыворотке крови и потерей белка с мочой и может быть вспомогательным критерием, который не только отражает тяжесть ХБП, но и повышенный риск развития у таких пациентов сердечно-сосудистых осложнений [9–11]. В нашей работе выяснялась возможность использования NGAL мочи как диагностического теста для раннего выявления повреждения почек у недиабетических больных с АГ с С2 стадией ХБП. Результаты исследования показали, что коэффициент прироста этого биомаркера в моче составляет около 2,5 на каждую из изучаемых стадий ХБП. Следует отметить, что максимальную концентрацию NGAL в моче выявляли у пациентов с ХБП С3 стадии и сопутствующей ХСНсФВ II–III ФК NYHA. Поэтому имеются основания полагать, что присоединение ХСН даже с сохраненной фракцией выброса сопровождается выраженными изменениями ПК и тубулоинтерстиция. Ранее содержание NGAL в моче, повышенное в 4,73 раза относительно показателей у здоровых лиц аналогичного пола и возраста, было выявлено у нормотензивных больных систолической ХСН I–IV ФК NYHA (ФВ ЛЖ < 45%) со средним уровнем СКФ 64 ± 17 мл/мин/1,73 м² [12].

Диагностическое и прогностическое значение KIM-1 мочи у больных с ХБП во многом остается неясным, хотя первоначальные данные, полученные у лиц с выраженной IgA-нефропатией, говорят о наличии взаимосвязи между исходным увеличением ее содержания в моче и повышением риска быстрого прогрессирования ХБП в ко-

Таблица 2

Величина альбуминурии и содержание биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче у больных с артериальной гипертензией [M±SD]

Показатель	Здоровые испытуемые, n = 15	Стадии ХБП			Пациенты с альбуминурией > 10 мг/г креатинина, n = 19
		C1, n = 27	C2, n = 18	C3, n = 15	
Альбуминурия, мг/г креатинина мочи	2,49±0,93	8,42±5,53 *	11,2±8,80 *	14,9±20,4 *	22,7±15,8 *
NGAL мочи, нг/мл	1,76±4,18	3,29±2,33	4,61±2,55 *	12,7±17,8 *	3,55±2,23 *
KIM-1 мочи, нг/мл	1,12±0,55	1,42±1,37	2,37±1,42 *	3,52±2,29 *	2,09±1,62

Примечание. Здесь и в табл. 3: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатинозой нейтрофилов; KIM-1 – молекула повреждения почки-1. Достоверность различий данных – критерий Манна–Уитни, * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 3

Величина альбуминурии и содержание биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче у больных с артериальной гипертензией с ХСНсФВ [M±SD]

Показатель	Здоровые испытуемые, n = 15	Стадии ХБП			Пациенты с ХСНсФВ II–III ФК NYHA, n = 30
		C1, n = 12	C2, n = 9	C3, n = 9	
Альбуминурия, мг/г креатинина мочи	2,49±0,93	8,86±5,32 *	13,2±9,55 *	8,20±6,53 *	9,97±7,12 *
NGAL мочи, нг/мл	1,76±4,18	3,83±2,35 *	4,17±2,69 *	16,0±22,1 *	7,60±12,8 *
KIM-1 мочи, нг/мл	1,12±0,55	1,93±1,38	2,06±1,43 *	7,70±14,3 *	3,70±6,48 *

нечную стадию заболевания [13]. Вместе с тем, становится очевидным, что определение КИМ-1 в моче может быть использовано как диагностический тест для раннего выявления у больных систолической ХСН I–IV ФК NYHA с начальными стадиями ХБП, повреждения ПК и тубулоинтерстиция, которое у этой категории пациентов имеет неблагоприятное прогностическое значение [14, 15]. Результаты наших исследований показали, что концентрация КИМ-1 в моче достоверно возрастает в группе больных с АГ с ХБП С2–3 стадий, хотя и в меньшей степени по сравнению с NGAL. Аналогичные данные были получены в группах пациентов с ХСНсФВ II–III ФК NYHA. Можно поэтому полагать, что КИМ-1 является по сравнению с NGAL более инертным биомаркером повреждения ПК и тубулоинтерстициальной ткани. Данные, подтверждающие способность NGAL мочи выявлять более раннее, чем КИМ-1, повреждение канальцев почек, получены недавно в экспериментах на SHR-крысах с моделью солечувствительной АГ [16].

О более высокой чувствительности NGAL мочи как биомаркера раннего повреждения ПК и тубулоинтерстиция свидетельствуют также результаты, полученные в выделенной группе больных с АГ с альбуминурией A1 на уровне 10–29 мг/г креатинина. В этой группе пациентов со средней потерей альбуминов с мочой $22,7 \pm 15,8$ мг/г креатинина был отмечен достоверный прирост концентрации NGAL в 2,02 раза, в то время как содержание в моче КИМ-1 существенно не изменилось. С учетом этих данных можно предположить, что раннее повреждение ПК и тубулоинтерстиция, выявляемое с помощью NGAL, может быть одной из причин, которые ускоряют у таких больных прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и повышают риск сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование биомаркеров повреждения почек наиболее активно обсуждается при остром повреждении почек. Их определение в моче выгодно отличается неинвазивностью и позволяет осуществлять своевременные лечебные мероприятия, направленные на снижение потребности в остром гемодиализе и трансформации в ХБП.

Определение NGAL и КИМ-1 в моче у пациентов с АГ может давать дополнительную важную информацию не только о наличии у них ХБП, но и способствовать индивидуализации лекарственной терапии. Известно, что ряд препаратов, ис-

пользуемых при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, например, каптоприл, диуретики, фибраты, способны вызывать интерстициальные нарушения. Однако в условиях системы обязательного медицинского страхования не существует общепринятых рекомендаций по выявлению последних. Наше исследование можно рассматривать как одно из первых в этом направлении.

Авторы выражают признательность за помощь в выполнении работы коллективам клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией В.А. Царева) и отделения дневного стационара (заведующий отделением канд. мед. наук Т.Г. Губанова) Клиники ФГБОУ ВО «ОрГМУ», а также отделения кардиологии № 1 ГАУЗ «ООКБ № 2» (заведующая отделением М.А. Селиверстова) и отделения нефрологии ГБУЗ «ГКБ № 1» г. Оренбурга (заведующая отделением О.А. Салова).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ощепкова ЕВ, Долгушева ЮА, Жернакова ЮВ и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии* 2015; 12 (3): 19–24 [Oschepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV et al. Rasprostranennost narusheniya funktsii почек pri arterialnoy gipertonii (po dannym epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF). *Sistemnyye gipertenzii* 2015; 12 (3): 19–24]
2. Zhang JH, Xu Y, Chen XH et al. The predictive value of mild renal insufficiency on the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2013; 52 (12): 1033–101036
3. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Белянин ВВ, Бучнева НВ. Раннее повреждение почек у больных артериальной гипертензией: прогностическое значение и подходы к нефропротективной терапии. *Артериальная гипертензия* 2016; 22 (5): 519–527 [Kuz'min OB, Zhezha VV, Belyanin VV, Buchneva NV. Ranneye povrezhdeniye почек u bolnykh s arterialnoy gipertenziyey: prognosticheskoye znacheniye i podkhody k nephroprotectivnoy terapii. *Arterialnaya gipertenziya* 2016; 22 (5): 519–527] doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-519-527
4. McCullough PA, Shaw AD, Haase M et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: work-group statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol* 2013; 182: 13–29 doi: 10.1059/000349963
5. 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, Rumyantsev AS et al. Natsionalnyye rekomendatsii. Ostroye povrezhdeniye почек: Osnovnyye printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii. *Nefrologiya* 2016; 20 (1): 79–104]
6. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение 1. *Нефрология* 2014; 18(4): 25–35 [Proletov YaYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya почек. Soobshhenie 1. *Nefrologiya* 2014; 18 (4): 25–35]
7. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23 (3): 4–27 [Moiseev VS, Muhin NA, Smirnov AV i dr. Nacional'nye rekomendatsii. Serdechno-sosudisty risk i chronicheskaya bolezni' почек: strategii kardio-nefroprotekcii. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2014; 23 (3): 4–27]
8. Cheng RK, Cox M, Neely ML et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline and reduced ejection

fraction in Medicare population. *Am Heart J* 2014; 168 (5): 721-730. doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.008

9. 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

10. 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

11. 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

12. Damman K, Veldhuisen DJ, Navis G et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a marker tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10 (10): 997-1000 doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.01

13. 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

14. 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

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

16. Hosohata K, Yoshioka D, Tanaka A et al. Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high salt intake. *Hypertens Res* 2016; 39 (1): 19-26 doi: 10.1038/hr.2015.103

Сведения об авторах:

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

Vladislav V Zhezha, MD, PhD

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

Проф. Кузьмин Олег Борисович, д-р мед. наук

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

Prof. Oleg B Kuzmin MD, PhD, DMedSci

Affiliation: 460000 Russia, Orenburg, Park st., 7. Orenburg State Medical University Department of Pharmacology. Phone (3532) 774-966; E-mail: kuzmin.orgma@mail.ru

Проф. Либис Роман Аронович, д-р мед. наук

460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. Тел.: (3532) 357-015; E-mail: rlibis@gmail.com

Prof. Roman A. Libis, MD, PhD, DMedSci

Affiliation: 460000 Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Orenburg State Medical University Department of Hospital therapy. Phone (3532) 357-015; E-mail: rlibis@gmail.com

Горбунова Наталья Павловна

Россия, 46000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Оренбургский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. Тел.: (3532) 357-015; E-mail: gorbunova.n@yandex.ru

Natalya P. Gorbunova

Affiliation: 460000 Russia, Orenburg, Sovetskaya st., 6. Orenburg State Medical University, Department of Hospital therapy. Phone (3532) 357-015; E-mail gorbunova.n@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.03.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.

© Г.М.Летифов, Ю.Ю.Чеботарева, З.А.Костоева, 2017
УДК 616.61-008.64-036.12 : 616.151.5
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-59-64

Г.М. Летифов¹, Ю.Ю. Чеботарева², З.А. Костоева³

ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВУЛЬВОВАГИНИТА У ДЕВОЧЕК-ДОШКОЛЬНИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПИЕЛОНЕФРИТА

¹Кафедра педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ²кафедра акушерства и гинекологии №2 Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия, ³Центр охраны материнства и детства, г. Назрань, Республика Ингушетия

G.M. Letifov¹, Yu.Yu. Chebotareva², Z.A. Kostoeva³

COMPREHENSIVE TREATMENT FEATURES OF VULVOVAGINITIS IN PRESCHOOL GIRLS WITH VARIOUS FORMS OF PYELONEPHRITIS

¹Department of Pediatrics of advanced training faculty and professional retraining of specialists, ²Department of obstetrics and gynecology №2 Rostov state medical University, Rostov-on-Don, ³Centre for maternal and child health in Nazran, Ingushetia, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – изучить особенности вагинальной микрофлоры и оценить эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении урогенитальных инфекций у девочек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено у 88 девочек в возрасте 3-6 лет с урогенитальными инфекциями, из них 1-я группа (n=46) – вульвовагинит (ВВ) на фоне обострения хронического пиелонефрита (ХП); 2-я группа (n=42) – ВВ на фоне острого пиелонефрита (ОП); 3-я группа (n=40) – изолированный ВВ. В зависимости от метода коррекции пациентки были разделены на получающих стандартное лечение (СТЛ) и лечение с применением комплекса бактериофагов (СТЛ+КБФ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Продолжительность, количество рецидивов ВВ и обращений к гинекологу после стандартного лечения ВВ в обследуемых группах были достоверно выше по сравнению с комплексным лечением с использованием КБФ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Противовоспалительная терапия вульвовагинита, включающая применение комплекса бактериофагов, улучшает состояние вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, снижает количество рецидивов ВВ у девочек-дошкольниц, страдающих острым и хроническим пиелонефритом.

Ключевые слова: урогенитальные заболевания, девочки, лечение.

ABSTRACT

THE AIM: to study the characteristics of the vaginal flora and to evaluate the efficacy of bacteriophage in complex treatment of urogenital infections in girls. **PATIENTS AND METHODS.** Prospective controlled randomized study was conducted in 88 girls aged 3-6 years with urogenital infections, of which 1 group (n=46) – vulvovaginitis (VV) against the background of exacerbation of chronic pyelonephritis; group 2 (n=42) – VV on the background of acute pyelonephritis (AP); group 3 (n=40) – isolated VV. Depending on the correction method, all the patients were divided into receiving standard treatment and treatment with complex application of bacteriophages. **RESULTS.** It was revealed that the duration, number of relapses VV and trips to the gynecologist after the standard treatment of VV in the examined groups was significantly higher compared with the complex treatment with the use of bacteriophages. **CONCLUSION.** Anti-inflammatory therapy of VV, including the use of complex bacteriophages, improves the condition of the vaginal biotope, decreases microbial colonization, reduces the number of relapses explosive preschool girls suffering from acute and chronic pyelonephritis.

Keywords: urogenital diseases, girls, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующий вульвовагинит (ВВ) нередко является следствием или фоном развития ряда соматических заболеваний, проявляющихся поражением слизистых оболочек воспалительного

характера [1, 2]. В настоящее время ВВ, включая его хронические и рецидивирующие формы, преобладает в структуре гинекологических заболеваний у дошкольниц, в том числе страдающих заболеваниями органов мочевыделительной системы (ОМС) [3, 4]. Механизмы рецидива ВВ в данной когорте пациенток остаются дискуссионными, а лечение ВВ местными антибактериальными средствами недостаточно эффективно [5]. Считают,

Летифов Г.М. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Тел.: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru

что рецидивы ВВ связаны не только с преморбидным фоном, нарушениями адаптации, но и с дисбиозом кишечника, который часто развивается на фоне антибактериальной терапии [5–7].

Влагалищный биотоп девочек отличается низким содержанием или отсутствием лактофлоры (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) [1]. Считают, что в 38–54% случаев неспецифических ВВ этиологическим фактором становится ассоциация микроорганизмов, при этом особенности вагинальной микрофлоры у девочек-дошкольниц с заболеваниями ОМС остаются недостаточно изученными [7].

На сегодняшний день отсутствуют крайне необходимые для детских гинекологов и педиатров алгоритмы лечения воспалительных урогенитальных заболеваний у дошкольниц, при этом междисциплинарный подход в данной проблеме, возможно, предотвращает хронизацию ВВ, способствуя прегравидарной подготовке [1, 2]. Несмотря на развитие детской гинекологической службы, частота хронических ВВ у девочек не имеет тенденции к снижению, увеличение частоты и тяжести вульвовагинитов связывают с запоздалым лечением или неоправданным применением антибиотиков [3, 4]. Отмечают, что стандартное лечение хронических вульвовагинитов с использованием антибиотиков, антисептиков оказывается не только неэффективным, но и приводящим к стойким нарушениям вагинального биотопа, при этом считают оправданным применение поэтапной коррекции [8]. Перспективным направлением является использование бактериофагов.

Цель исследования – изучить особенности вагинальной микрофлоры и оценить эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении урогенитальных инфекций у девочек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование проведено в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений девочек и девушек (руководитель – д-р мед. наук Ю.Ю. Чеботарева), на кафедре педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов с курсом неонатологии ГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ (зав. каф., – проф. Г.М. Летифов), на базе отделения нефрологии для детей МБУЗ ГБ № 20 (зав. – Л.Ф. Овсянникова), кабинета акушера-гинеколога МБУЗ «Детская городская поликлиника №45» г. Ростова-на-Дону в период 2015–2016 гг. Обследовано 128 девочек в возрасте 3–6 лет, из них 1-я группа (n=46) – вуль-

вовагинит (ВВ) на фоне обострения хронического пиелонефрита (ВВ+ХП); 2-я группа (n=42) – ВВ на фоне острого пиелонефрита (ВВ+ОП); 3-я группа (n=40) – изолированный ВВ. В зависимости от метода коррекции пациентки каждой группы были разделены случайным образом на получающих стандартное лечение (СТЛ) и лечение с применением комплекса бактериофагов (СТЛ+КБФ). Проведлись специализированное гинекологическое обследование, оценка биоценоза влагалища по результатам микроскопии и микробиологии вагинального секрета. Критерии включения в исследование: установленный диагноз ВВ, ПН, дошкольный возраст, отсутствие других экстрагенитальных заболеваний, наличие информированного согласия родителей пациентов всех групп.

Лечение микробно-инфекционного воспалительного процесса в почках осуществляли в соответствии с рекомендациями нефролога. Лечение ВВ проводили с учетом стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при воспалении вульвы и влагалища (приложение к приказу МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. № 852 н). На 1-м этапе проводилось промывание вагины через одно-разовый катетер 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата или интравагинальное введение свечей, содержащих 8 мг хлоргексидина биглюконата 1 раз в день в течение 5–7 дней. 2-й этап лечения заключался в использовании мазевых аппликаций на вульву в течение 7 дней 2–3 раза в день в течение 2 нед (10% метилурациловая мазь). При кандидозной инфекции перорально назначали флуконазол 5 мг/кг однократно. В комплексном лечении использовали препарат, содержащий комплекс бактериофагов («Фагогин», ООО НПЦ «Микро-Мир»). Его назначали по схеме: 5 мл на область преддверия влагалища 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 1 раз в сутки – 7 дней. Контроль состояния микрофлоры влагалища осуществляли через 1 мес, частоту возникновения ВВ оценивали в течение 12 мес наблюдения.

Статистическая обработка выполнена с использованием лицензионных пакетов прикладной программы «SPSS Statistics 17,0 for Windows». Определяли среднее значение (M), стандартную ошибку среднего (m), объем выборки (n). Проверку распределения исходных переменных на нормальность проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Проверку гипотез о равенстве двух средних при нормальном распределении выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, для переменных с распределением, отлич-

ным от нормального, – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Достоверность различий относительных величин оценивали с использованием критериев Фишера и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе хронический ВВ встречался в 26 (56,4%) случаев, острый ВВ – в 10 (21,7%), подострый ВВ – в 10 (21,7%); во 2-й группе у 12 (28,6%) – хронический ВВ, у 30 (71,4%) – острый ВВ; в 3-й группе у 30 (75%) – острый ВВ, у 10 (25%) – хронический ВВ. Острый ВВ достоверно чаще отмечался во 2-й и 3-й группах в сравнении с 1-й группой (71,4, 75, 21,7% соответственно, $p < 0,05$). В 1-й группе в 56,4% случаев встречался хронический ВВ. Средний возраст ($M \pm m$) девочек обследуемых групп был аналогичным ($4,8 \pm 0,03$, $5,1 \pm 0,02$, $4,7 \pm 0,04$ года соответственно). На рис. 1 представлены основные клинические признаки в обследованных группах.

Выявлено, что болезненное мочеиспускание встречалось достоверно чаще у девочек с ВВ на фоне ХП (69,6% против 15%, $p < 0,05$) и ВВ на фоне ОП (88,1% против 15%, $p < 0,05$), чем у девочек с изолированным ВВ. В то время как выделения из половых путей достоверно преобладали у девочек с изолированным ВВ, встречаясь с реже при сочетании ВВ+ХП (95% против 56,5%, $p < 0,05$) и ВВ+ОП (95% против 47,6%, $p < 0,05$) группах. Хотелось бы отметить, что дискомфорт в области гениталий (зуд, жжение и т.д.) чаще отмечали пациентки с сочетанием ВВ+ХП (69,6% против 35%, $p < 0,05$) и ВВ+ОП (69,0% против 35%, $p < 0,05$) группы, чем девочки с изолированным ВВ. Эмоциональная неустойчивость чаще всего регистрировали при сочетании ВВ+ХП и достоверно реже у девочек с изолированным ВВ. В мазках у всех пациенток 1-, 2-, 3-й групп отмечалась характерная картина ВВ, связанная с большим количеством лейкоцитов на все поле зрения (III тип вагинального мазка).

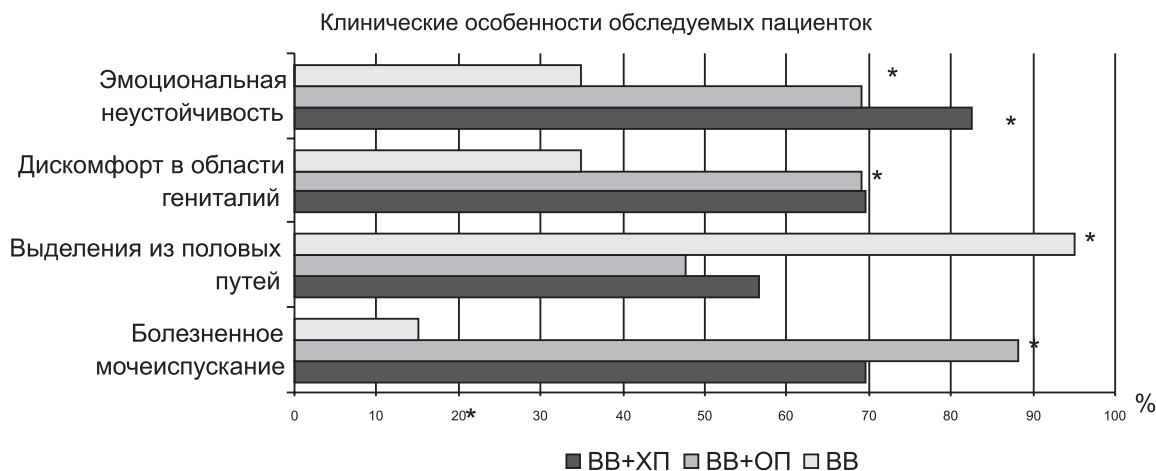


Рис. 1. Основные жалобы и клинические признаки в обследуемых группах. * 1-я группа (ВВ), $p < 0,05$.

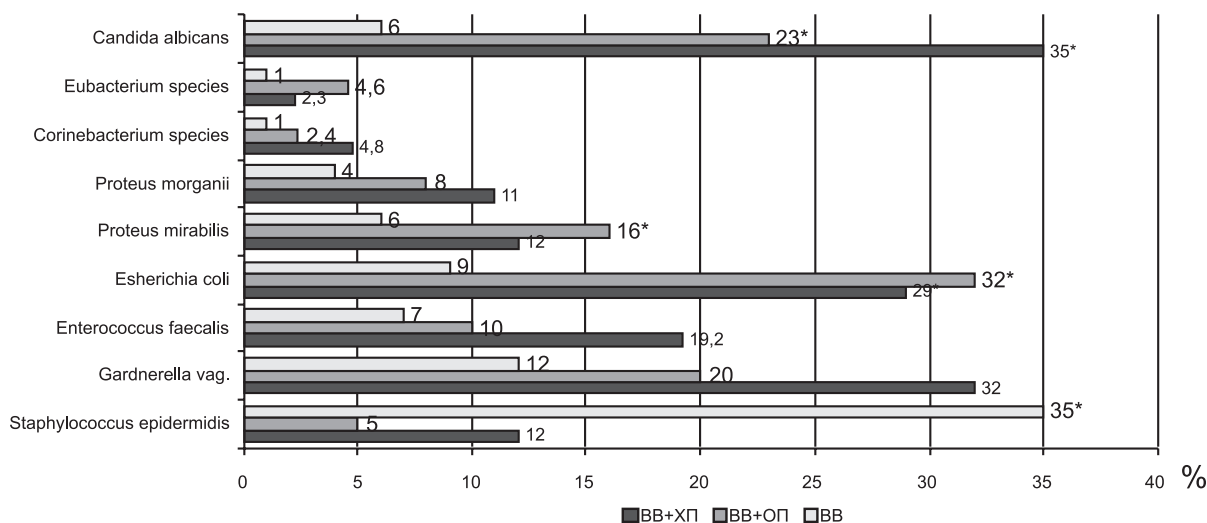


Рис. 2. Микробный спектр вагинального секрета у обследуемых девочек-дошкольниц. * Достоверность различий с 3-й группой (изолированный ВВ), $p < 0,05$.

При изучении вагинальной микрофлоры во всех группах был установлен рост условно-патогенной микрофлоры, при этом преобладали микстинфекции (анаэробно-анаэробные, анаэробно-дрожжевые), обильное количество условно-патогенной микрофлоры, которая характеризовалась обильным ростом ($> 10^2$ КОЕ) и патогенными (гемолиз, устойчивость к антибиотикам и т.д.) свойствами. На рис. 2 приведены результаты бактериологического исследования вагинального секрета у обследуемых девочек-дошкольниц.

При бактериологическом исследовании вагинальной микрофлоры у девочек с изолированным ВВ выявлено увеличение частоты грамположительной кокковой микрофлоры – коагулазонегативных стафилококков. Так, частота встречаемости эпидермального стафилококка в данной когорте пациенток была достоверно выше, чем у девочек 1-й группы (ВВ+ХП) и 2-й группы (ВВ+ОП). При этом частоты обнаружения *Gardnerella vaginalis*, грамотрицательной *Escherichia coli* и *Proteus mirabilis*, *Candida albicans* были достоверно выше в 1-й и 2-й группах по сравнению с девочками с изолированным ВВ. Следует отметить, что при микроскопии мазков у этих пациенток дрожжи или мицелий не визуализировали.

Результаты сравнительного анализа данных микроскопического и бактериологического исследования после лечения показали эффективность применения стандартной терапии ВВ на фоне применения комплекса бактериофагов. Так, после комплексного лечения в 1-й группе уменьшились микробные колонизации *E. coli* с $5,2 \pm 0,03 \times 10^3$ до $1,4 \pm 0,02 \times 10^2$ КОЕ/мл ($p < 0,05$); во 2-й группе: уменьшилась обсемененность *Gardnerella vaginalis* с исходных $4,2 \pm 0,01 \times 10^3$ до $1,6 \pm 0,2 \times 10^1$ КОЕ/мл ($p < 0,05$); в 3-й группе сократилась микробная колонизация *Staphylococcus epidermidis* с $3,6 \pm 0,02 \times 10^4$ до $1,2 \pm 0,2 \times 10^2$ КОЕ/мл ($p < 0,05$). После стандартной терапии достоверного снижения микробных колонизаций в 1-й и 2-й группах выявлено не было, при этом в 3-й группе уменьшилась микробная обсемененность *Staphylococcus epidermidis* с $4,6 \pm 0,01 \times 10^4$ до $2,2 \pm 0,01 \times 10^2$ КОЕ/мл ($p < 0,05$). После лечения практически у всех пациенток обследуемых групп при микроскопии вагинального секрета был достигнут нормоценоз.

Однако при катamnестическом наблюдении в течение 6 мес после стандартной терапии рецидивы ВВ в 1-й группе отмечались в 24 (52,2%) случаев, во 2-й группе – в 23 (54,8%), в 3-й группе – в

18 (45%). При проведении комплексной терапии рецидивов ВВ не было, отмечалось наличие факультативно анаэробной микрофлоры, которая характеризовалась отсутствием роста (менее 10^2 КОЕ) и патогенных свойств. У девочек с ВВ на фоне ХП общая микробная обсемененность снижалась с $\lg 4,1 \pm 0,04$; 0,2; 3,9–4,5 до $\lg 1,4 \pm 0,01$; 0,5; 1,3–1,6 КОЕ/мл (через 1 мес) и $\lg 1,03 \pm 0,1$; 0,6; 0,8–1,2 КОЕ/мл (через 12 мес) ($p < 0,05$).

После терапии с включением комплекса бактериофагов реконвалесценция пиелонефрита достигалась быстрее, чем при стандартном лечении (в 1-й группе – $3,2 \pm 0,05$ нед против $6,4 \pm 0,03$ нед ($p < 0,05$), во 2-й группе – $3,5 \pm 0,02$ нед против $6,5 \pm 0,06$ нед ($p < 0,05$)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема воспалительных урогенитальных заболеваний у девочек очень актуальна и далека от решения. ВВ значительно осложняет течение заболеваний органов мочеиспускания, способствуя хронизации процесса [6].

Бесспорно, у пациенток 3-й группы отмечались первичные ВВ. При этом для девочек из 1-й и 2-й групп были характерны ВВ как первичные, связанные с персистенцией вагинальной инфекции, так вторичные ВВ на фоне инфекции мочевой системы. Это связано с механизмом формирования «порочного круга». Созданию порочного круга способствует не только анатомическая смежность органов урогенитального тракта, близость к прямой кишке, но и снижение общей реактивности организма ребенка, адаптации. Именно с необходимостью профилактики персистенции сочетанной инфекции урогенитального тракта связано применение нами комплекса бактериофагов в противовоспалительной терапии.

В отличие от стандартного комплекса мероприятий (высокая частота рецидивов) после проведения терапии, включающей комплекс бактериофагов, рецидивов ВВ не было. Мощные современные антисептики и антибиотики нарушают как патогенную, так и нормальную микрофлору урогенитального биотопа, что препятствует формированию нормальной микрофлоры влагалища. Увеличивается риск развития кандидозной инфекции, не исключено развитие антибиотикостойчивости. Следует отметить, что бактериофаги стимулируют факторы специфической и неспецифической иммунной защиты, активируют фагоцитоз, активность нейтрофилов, повышают уровень Т-лимфоцитов, т.е. предупреждает хронизацию воспалительного процесса и его рецидивы.

вирование, что особенно важно у пациенток с уже имеющейся кандидозной инфекцией [12].

Полученные нами данные не противоречат исследованиям, свидетельствующим об эффективности лечения ВВ с применением бактериофагов, которое можно отнести к образцу таргетной терапии [10]. Кроме того, показано, что совместное применение бактериофагов и антибиотиков в лечении детей с осложненной инфекцией мочевыводящих путей значительно эффективнее, чем изолированная антибиотикотерапия [11].

Полученные данные подтвердили высокую эффективность предложенной схемы профилактики рецидива ВВ у девочек с хроническим и острым пиелонефритом. Данная схема предопределяет и снижение потребности в антибиотиках, что является наиболее значимой проблемой для детей дошкольного возраста. Именно назначение антибактериальных препаратов усиливает тяжесть дисбактериозов слизистых оболочек влагалища и кишечника, способствует их заселению условно-патогенными микроорганизмами и снижению колонизационной резистентности, что, в свою очередь, повышает риск развития вторичных бактериальных инфекций. Девочки дошкольного возраста с острым и хроническим пиелонефритом относятся к группе риска развития хронических, рецидивирующих форм вульвовагинита [7]. У таких пациенток эффективно противовоспалительное лечение с использованием комплекса бактериофагов на фоне обязательного и бесспорного комплексного оздоровления ребенка с участием педиатрической нефрологической службы.

К сожалению, в современной зарубежной литературе нам не встретились данные о конкретном применении бактериофагов при ВВ у девочек с различными заболеваниями органов мочевыделительной системы. В настоящее время двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования показывают безопасность и эффективность фагов как альтернативы антибиотикам при инфекциях с полирезистентной флорой [13]. Однако стоит обратить внимание на нерешенные проблемы, связанные с разрушением бактериофагом клеточной стенки микроба, выбросом в кровь большого количества эндотоксинов, приводящие к эффекту септицемии [14]. Перспективным вектором является генетическая инженерия фага, сохраняющая киллинг-эффект с отсутствием побочных эффектов [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противовоспалительная терапия вульвовагинита, включающая применение комплекса бак-

териофагов, улучшает состояние вагинального биотопа, снижает показатели микробной колонизации, снижает количество рецидивов ВВ у девочек-дошкольниц, страдающих острым и хроническим пиелонефритом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гуркин ЮА. Детская и подростковая гинекология. ООО «Мед. информ. агентство», М., 2009. С.387 [Gurkin Ju.A. Pediatric and adolescent gynecology. Med. inform. agency», М., 2009, 387]
2. Гуркин ЮА, Феоктистова СС. Санация половых путей девочки как прегравидарная подготовка. *Детская медицина Северо-Запада* 2010; 1(1): 66-69 [Gurkin JuA, Feoktistova SS. Disinfection of the genital tract girls as pregravid preparation. *Children's medicine of the North-West* 2010; 1(1): 66-69]
3. Кохреидзе НА, Кутушева ГФ. Проблемные аспекты диагностики и терапии вульвовагинита у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2013; 2(49): 30-36 [Kukhreizde NA, Kutusheva GF. Problematic aspects of diagnosis and therapy of vulvovaginitis. *Reproductive health of children and adolescents* 2013; 2(49), 30-36]
4. Кохреидзе НА, Кутушева ГФ. Ятрогенные причины затяжного течения вульвовагинита у детей. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2015; 5 (64): 26-45 [Kokhreizde NA, Kutusheva GF. Iatrogenic causes prolonged course of vulvovaginitis in children. *Reproductive health of children and adolescents* 2015; 5 (64): 26-45]
5. Хурасева АБ. Факторы риска персистенции вульвовагинита у девочек и оптимизация терапии. *Репродуктивное здоровье детей и подростков* 2014; 3: 45-50 [Harasawa A. B. The risk of factors of persistence of vulvovaginitis in girls and optimizing therapy. *Reproductive health of children and adolescents* 2014; 3: 45-50]
6. Чеботарева ЮЮ, Костоева ЗА, Григорян АА. Анатомо-функциональные особенности репродуктивной системы при вульвовагинитах у часто болеющих детей. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 1(136): 178-181 [Chebotareva Yu Yu, Kostoyeva ZA, Grigoryan AA. Anatomical and functional characteristics of the reproductive system vaginitis when you have sickly children. *Kuban scientific medical Herald* 2013; 1(136): 178-181]
7. Чеботарева ЮЮ, Летифов ГМ, Карапетян-Миценко АГ, Костоева ЗА. Клинико-диагностические особенности воспалительной патологии вульвы и влагалища у девочек-дошкольниц с различными заболеваниями органов мочевой системы. *Кубанский научный медицинский вестник* 2015; 5(154): 114-119 [Chebotareva YuYu, Letyfov GM, Karapetyan-Mytsenko AG, Kostoyeva Z. A Clinical and diagnostic features of inflammatory pathology of the vulva and vagina in girls doshkolnitsa with various diseases of the urinary system. *Kuban scientific medical Herald* 2015; 5(154): 114-119]
8. Гуркин ЮА. Опыт поэтапного лечения неспецифических вульвовагинитов у девочек. *Современная педиатрия* 2011; 3 (37): 157 [Gurkin JuA. Experience step by step treatment of non-specific vulvovaginitis in girls. *Modern Pediatrics* 2011; 3 (37): 157]
9. Степанова НР, Геворкян МА. Бактериофаги: аспекты применения в акушерстве и гинекологии. *Медицинский совет* 2015; 9: 10-14 [Stepanova NR, Gevorgyan MA. Bakteriofagi: aspekty primeneniya v akusherstve i ginekologii. *Medicinskij sovet* 2015; 9: 10-14]
10. Тюнина АВ, Гречканев ГО, Мотовилова ТМ и др. Озоно-бактериофаготерапия в профилактике воспалительных осложнений медицинского аборта у больных неспецифическим вагинитом. *Медицинский альманах* 2017; 2 (47): 155-158 [Tunina AV, Grechkanev GO, Motovilova TMi dr. Ozono-bakteriofagoterapiya v profilaktike vospalitel'nyh oslozhnenij medicinskogo aborta u bol'nyh nespecificeskim vaginitom. *Medicinskij al'manah* 2017; 2 (47): 155-158]
11. Зоркин СН, Шахновский ДС. Возможности бактерио-

фаготерапии при лечении больных с осложненной инфекцией мочевыводящих путей. *Педиатрическая фармакология* 2013; 10 (4): 51–56 [Zorkin SN, SHahnovskij DS. Vozmozhnosti bakteriofagoterapii pri lechenii bol'nyh s oslozhnennoj infekciej mochevyvodyashchih putej. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2013; 10 (4): 51–56]

12. Chen LK, Liu YL, Hu A et al. Potential of bacteriophage ФАВ2 as an environmental biocontrol agent for the control of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Microbiol* 2013; 13(13):154–161

13. Knoll B, Mylonakis E. Antibacterial bioagents based on principles of bacteriophages biology: an overview. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (4): 528–534

14. Делягин ВМ. Бактериофаготерапия на современном этапе. *Российский медицинский журнал* 2015; 23(3): 132–136 [Delyagin VM. Bakteriofagoterapiya na sovremennom etape. *Rossiiskij medicinskij zhurnal* 2015; 23 (3): 132–136]

15. Borysowski J, Miedzybrozki R, Gorski A. (Eds.) Phage Therapy: Current Research and Application. *Warsaw* 2014; 378 p

Сведения об авторах:

Проф. Летифов Гаджи Муталибович, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. Тел.: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru

Prof. Gadgy M. Letifov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29 Federal state budgetary educational institution of higher

professional education “Rostov state medical University” Ministry of healthcare of the Russian Federation, Phone: 8-909-438-11-13, E-mail: gmletifov@yandex.ru

Доц. Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru
Associate professor Julia Ju. Chebotareva, PhD, DMedSci
Affiliations: Federal state budgetary educational institution of higher professional education “Rostov state medical University” Ministry of healthcare of the Russian Federation, 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhichevan, 29. Phone: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Костоева Зарета Абасовна 366130. Республика Ингушетия, г. Назрань, ГБУ «Центр охраны материнства и детства», врач-акушер-гинеколог. Тел.: 8-928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru
Zareta Kostoyeva A. PhD
Affiliations: 366130. Ingushetia Nazran, Center of protection of motherhood and childhood. Phone: 8-928-096-56-06, E-mail: kostoeva.zareta@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.04.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.

© Е.С.Невинович, А.Г.Борискин, 2017

УДК 616.65-079.4 : 612.017

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-65-70

Е.С. Невинович, А.Г. Борискин

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

E.S. Nevirovich, A.G. Boriskin

NEW APPROACHES TO PRECLINICAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Department of urology with the course of urology and clinic Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить клиническую значимость использования простатспецифического антигена (ПСА), его фракций и индексов для раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин с уровнем общего ПСА (оПСА) в диапазоне 2–10 нг/мл при отрицательном пальцевом ректальном исследовании (ПРИ). **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 904 мужчин в возрасте 45–80 лет с оПСА от 2–10 нг/мл (по калибровке «Hybritech») и отрицательным результатом ПРИ. При морфологическом исследовании у 628 человек была выявлена ДГПЖ и у 276 – РПЖ. У всех больных проведено ультразвуковое исследование предстательной железы, определена концентрация ПСА, его фракций и индексов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При РПЖ относительная концентрация в сыворотке крови свободного ПСА была на 19% ниже, а абсолютное содержание $[-2]$ проПСА – на 42% выше и показатель индекса здоровья простаты (ИЗП) – на 49% выше. При низких значениях оПСА РПЖ не был бы диагностирован у 9%, а при нормальных значениях – еще у 28% больных. Чувствительность метода при ПСА 4,0–10,0 нг/мл составляет 0,630, а специфичность – 0,519. оПСА, %свПСА были негативно, а $[-2]$ проПСА, $[-2]$ проПСА и ИЗП – позитивно коррелированы с суммой Глисона. Все показатели при II стадии РПЖ статистически значимо отличались от величин, характерных для I стадии заболевания. Однако для обычно используемых показателей – оПСА, свПСА и %свПСА различия не превышали 22–27%. Вместе с тем, $[-2]$ проПСА, $[-2]$ проПСА и ИЗП при IIa стадии возрастали на 20–53%, а при IIb стадии – на 55–77%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наиболее информативными показателями для ранней диагностики РПЖ оказались ИЗП, $[-2]$ проПСА. Определение ИЗП в динамике в рамках скрининга может существенно улучшить раннюю диагностику РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатспецифический антиген, индекс здоровья простаты, скрининг.

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the clinical significance of the use of prostate-specific antigen (PSA) and its fractions and indexes for early detection of prostate cancer (PCA) in men with total PSA (tPSA) 2-10 ng/ml with a negative digital rectal examination (DRE). **MATERIALS AND METHODS.** It were examined 904 men aged 45-80 years with tPSA 2-10 ng/ml (Hybritech calibration) and a negative result DRE. Morphologic study of 628 people were identified benign prostatic hyperplasia (BPH) and 276 – PCA. All patients underwent ultrasound examination of the prostate, with determined total PSA (tPSA) concentration, its fractions and indexes. **RESULTS.** In PCA, the relative concentrations in the serum free PSA was 19% lower and the absolute content $[-2]$ proPSA at 42% higher, and the prostate health index (PHI) – at 49% higher. At low values of tPSA for prostate cancer would not be diagnosed in 9%, and at normal values of – 28% of patients. The sensitivity of the method at tPSA of 4.0 to 10.0 ng/ml is 0,630 and specificity of 0,519. tPSA, %fPSA were negative, but $[-2]$ proPSA, $[-2]$ proPSA and PHI is positively correlated with the Gleason sum. All indicators in stage 2 for PCA are significantly different from the values characteristic of stage 1 of the disease. Though, for commonly used metrics – tPSA, fPSA and %fPSA – differences did not exceed 22-27%. However, $[-2]$ proPSA, $[-2]$ proPSA and PHI at stage 2a increased by 20-53%, and at stage 2b – by 55-77%. **CONCLUSION.** The most informative indicators for early diagnosis of PCA was PHI, $[-2]$ proPSA. Determinations of PHI in the dynamics within the screening can substantially improve early diagnosis of PCA.

Keywords: prostate cancer, prostate specific antigen, prostate health index, screening.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным новообразованием и занимает второе место среди

причин смерти от онкологических причин среди мужского населения [1, 2]. Согласно данным акад. В.И. Чиссова, прирост заболеваемости РПЖ в Российской Федерации за период 2000–2010 гг. составил 155 % [2].

Раннее выявление РПЖ в настоящее время основано, преимущественно, на положительном

Борискин А.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: 8 (911) 211-09-80, e-mail: flounder@yandex.ru

результате пальцевого ректального исследования (ПРИ), данных трансректального ультразвукового сканирования (ТРУЗИ), исследовании уровня общего ПСА (оПСА), соотношении свободного ПСА к общему ПСА (%свПСА). Положительные результаты ПРИ и ТРУЗИ являются методами поздней диагностики, так как практически всегда выявляют местно-распространенную форму РПЖ и не способны диагностировать локализованные формы РПЖ. При этом положительная предсказательная ценность оПСА и %свПСА остается достаточно низкой, особенно у мужчин с уровнем оПСА 2–10 нг/мл (по калибровке Hybritech). По данным рандомизированных исследований, при уровне оПСА 2,1–4,0 нг/мл у 23,9–26,9 % пациентов обнаруживается РПЖ, при этом до 10 % приходится на агрессивные формы рака. При уровне 4,1–10,0 нг/мл РПЖ выявляют лишь в 31% случаев [3]. Также следует отметить, что определение только уровня оПСА и %свПСА малоинформативно в плане оценки степени агрессивности РПЖ [4, 5]. Поэтому поиск более чувствительного и специфичного лабораторного маркера РПЖ, который позволил бы значительно улучшить раннюю диагностику РПЖ и с большей определенностью выявить пациентов с агрессивными формами РПЖ, остается весьма актуальной задачей.

Большие надежды в плане ранней диагностики РПЖ возлагают на изоформу свободного ПСА – [–2]проПСА (п2ПСА) и его производную, процентное соотношение п2ПСА к свободному ПСА% [–2]проПСА (%п2ПСА). Изоформа проПСА была открыта в начале 2000 г., максимальная ее концентрация определяется в ткани периферической зоны предстательной железы, где наиболее часто выявляют агрессивные формы РПЖ [6]. Нативная форма проПСА содержит пролидерный пептид, состоящий из 7 аминокислотных остатков ([–7]проПСА). Также имеются формы с укороченными пролидерными пептидами, состоящие преимущественно из проПСА с пролидерным пептидом из 5 аминокислот ([–5]проПСА), 4 аминокислот ([–4]проПСА) и 2 аминокислот ([–2]проПСА).

Наибольшего внимания заслуживает [–2]проПСА, поскольку именно эту форму впервые обнаружили в экстрактах из опухолевой ткани, и она дает наиболее интенсивное окрашивание иммунохимическими красителями в тканях опухоли предстательной железы [7]. Кроме того, из всех обнаруженных форм проПСА [–2]проПСА является самой стабильной формой *in vitro* [8].

Также отдельного внимания заслуживает уточнение целесообразности клинического использо-

вания в скрининге РПЖ многофакторного подхода, заключающегося в совместном одномоментном использовании всей совокупности лабораторных маркеров РПЖ. На наш взгляд, особого внимания заслуживает изучение предсказательной ценности трехкомпонентного расчетного показателя, включающего в себя изоформу свободного ПСА – [–2]проПСА (п2ПСА), оПСА и свПСА – индекс здоровья простаты (Prostate Health Index) (ИЗП) = $(\text{п2ПСА}/\text{свПСА}) \times \sqrt{\text{оПСА}}$ [9].

Цель исследования: оценить клиническую значимость использования ПСА, его фракций и индексов для раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин с уровнем общего оПСА в диапазоне 2–10 нг/мл при отрицательном ПРИ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 2012 по 2015 год обследовали 904 мужчин с уровнем общего ПСА от 2 до 10 нг/мл (по калибровке «Hybritech») и отрицательным результатом ПРИ в возрасте от 45 до 80 лет. Критериями исключения было наличие острого или обострение хронического простатита, инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень общего ПСА.

После включения в исследование всем пациентам методом иммунохемилюминесцентного анализа («Beckman Coulter») определяли уровень общего ПСА, свободного ПСА (свПСА), п2ПСА в сыворотке крови, рассчитывали соотношение свПСА к оПСА (%свПСА) и %п2ПСА. Обязательным условием перед забором крови считали исключение всех возможных механических причин, приводящие к повышению уровня оПСА: ПРИ, ТРУЗИ, массаж предстательной железы за 7 дней, эякуляцию за 48 ч до взятия анализов крови. Всем пациентам выполнено МРТ малого таза с целью определения объема предстательной железы и объема опухоли предстательной железы, а также 12-точечная биопсия предстательной железы.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 6,0» («StatSoft Inc.» США). При нормальном распределении изучаемого показателя рассчитывали значение среднего арифметического и его среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$), при несимметричном распределении – медиану (Me) и интерквартильный размах. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных пере-

менных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Для сравнения диагностической значимости изучаемых показателей проводили логистический анализ с определением чувствительности и специфичности, а также выполняли построение ROC-кривых. Нулевую гипотезу об отсутствии различий и связей (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При комплексном обследовании пациентов у 628 человек была выявлена ДГПЖ и у 276 – РПЖ. Средний возраст больных с РПЖ составил $63,4 \pm 7,0$ лет, ДГПЖ – $63,3 \pm 7,1$ года, $p > 0,05$. Результаты ПРИ при ДГПЖ и РПЖ не выявляли отклонений от нормы. При ТРУЗИ ПЖ у пациентов с ДГПЖ и РПЖ имела сходный объем: $46,9 \pm 20,4$ мл и $47,2 \pm 16,6$ мл соответственно, $p = 0,855$. У 102 человек установлена I стадия РПЖ, у 111 – IIa, у 63 – IIb. На рис. 1 представлен объем РПЖ в зависимости от стадии заболевания.

При IIa стадии объем опухоли был на 24% больше по сравнению с I стадией ($p = 0,005$, а при IIb стадии – на 38%, $p = 0,0001$). В то же время, статистически значимых различий по объему РПЖ между IIa и IIb стадиями выявлено не было.

В табл. 1 представлены средние концентрации ПСА, его фракций и индексов в зависимости от основного заболевания предстательной железы.

Абсолютная концентрация свПСА в сыворотке крови статистически не различалась между больными с ДГПЖ и РПЖ. В то же время, доля свПСА от оПСА при РПЖ была на 19% ниже. Весьма показательными оказались различия в абсолютном содержании п2ПСА в сыворотке крови (на 42% выше при РПЖ) и ИЗП (на 49% выше при РПЖ).

Традиционным скрининговым биохимическим методом для выявления РПЖ остается определе-

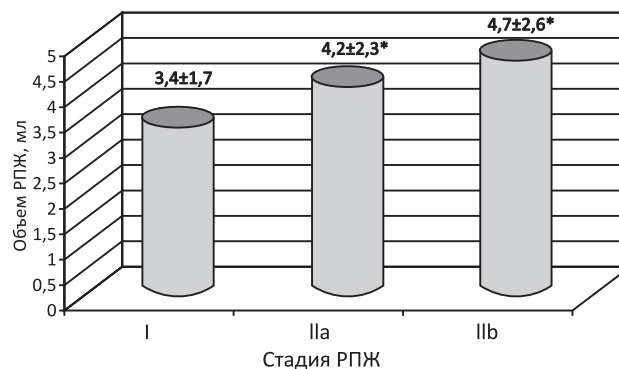


Рис. 1. Объем РПЖ в зависимости от стадии заболевания, см³.

ние оПСА. В табл. 2 приведено распределение пациентов в зависимости от уровня оПСА и основного заболевания предстательной железы.

Очевидно, что при низких значениях оПСА РПЖ не был бы диагностирован у 9%, а при нормальных значениях – еще у 28% больных. Даже если ориентироваться на концентрацию оПСА в пределах 4,0–10,0 нг/мл, то чувствительность метода составит 0,630, а специфичность – 0,519. Дополнительное определение свПСА не решает проблему диагностики: чувствительность 0,385, специфичность 0,740.

Важнейшим гистологическим показателем агрессивности морфологически подтвержденного РПЖ является сумма Глисона. В табл. 3 приведены результаты непараметрического корреляционного анализа между концентрациями ПСА, его фракций и индексов и суммой Глисона.

Среди исследуемых показателей свПСА не был взаимосвязан с суммой Глисона. В то же время, оПСА, %свПСА были негативно, а п2ПСА, %п2ПСА и ИЗП – позитивно коррелированы с суммой Глисона. Следует отметить, что наиболее значимые корреляции были выявлены для %п2ПСА и ИЗП.

В табл. 4 представлены средние концентрации ПСА, его фракций и индексов в зависимости от стадии РПЖ.

Все показатели при II стадии РПЖ статисти-

Таблица 1

Средние концентрации ПСА, его фракций и индексов в зависимости от основного заболевания предстательной железы, Ме (интерквартильный размах)

Показатель	ДГПЖ, n=628	РПЖ, n=276	p
оПСА	4,37 (3,13; 5,77)	5,00 (4,02; 6,41)	0,0001
свПСА	0,605 (0,410; 0,900)	0,600 (0,410; 0,850)	0,277
%свПСА	15,05 (10,83; 20,25)	12,56 (8,80; 16,47)	0,0001
п2ПСА	10,87 (7,83; 15,55)	14,30 (10,61; 20,98)	0,0001
%п2ПСА	1,84 (1,39; 2,43)	2,47 (1,93; 3,17)	0,0001
ИЗП	37,01 (28,44; 49,61)	54,78 (42,55; 71,99)	0,0001

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от уровня оПСА и основного заболевания предстательной железы (точный метод Фишера: $\chi^2=29,724$, $p=0,0001$)

оПСА, нг/мл	ДГПЖ	РПЖ	Всего
<2,5	88 (90,72%)	9 (9,28%)	97
2,5–4,0	238 (71,90%)	93 (28,10%)	331
4,0–10,0	302 (63,45%)	174 (36,55%)	476
Всего	628	276	904

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа концентрации ПСА, его фракций и индексов с суммой Глисона

Показатели	n	Rs	p
оПСА & Глисон	276	0,216	0,0002
свПСА & Глисон	276	–0,117	0,051
%свПСА & Глисон	276	–0,284	0,0001
п2ПСА & Глисон	276	0,312	0,0001
%п2ПСА & Глисон	276	0,585	0,0001
ИЗП & Глисон	276	0,623	0,0001

чески значимо отличались от величин, характерных для III стадии заболевания. Однако для обычных используемых показателей – оПСА, свПСА и %свПСА различия не превышали 22–27%, а свПСА статистически значимо была снижена на 17,5% только при IIa стадии РПЖ. Вместе с тем,

п2ПСА, %п2ПСА и ИЗП при IIa стадии возрастали на 20–53%, а при IIb стадии – на 55–77%.

На рис. 2. и в табл. 5 представлены результаты ROC-анализа для концентрации ПСА, его фракций и индексов.

Наиболее информативными показателями для диагностики РПЖ оказались ИЗП, а также [–2] проПСА, тогда как для ДГПЖ – %свПСА.

Для определения референтной величины ИЗП мы рассчитали показатели чувствительности и специфичности. При величине ИЗП 20 единиц чувствительность составил 0,986, а специфичность – 0,07; для 40 единиц – 0,786 и 0,568 соответственно; для 60 единиц – 0,417 и 0,866 соответственно. Очевидно, что при увеличении пороговой величины чувствительность снижается, а специфичность возрастает.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение распространенности РПЖ в РФ связано не только с увеличением удельного веса самого заболевания, но и с возможностями его диагностики. Так, удельный вес больных с данной патологией, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования увеличился с 6 до 23%. Однако впервые выявленный РПЖ в 38% соответствовал III стадии, а в 18% – IV стадии заболевания. Вряд ли можно считать успеш-

Таблица 4

Средние концентрации ПСА, его фракций и индексов в зависимости от стадии РПЖ, Ме (интерквартильный размах)

Показатель	I стадия, n=102	IIa стадия, n=111	IIb стадия, n=63
оПСА	4,63 (3,74; 5,67)	5,21 (4,00; 6,56)*	5,67 (4,48; 7,11)***
свПСА	0,655 (0,440; 0,980)	0,540 (0,360; 0,840)*	0,580 (0,420; 0,800)
%свПСА	15,17 (10,94; 19,40)	10,97 (8,15; 15,08)***	11,07 (8,19; 14,28)***
п2ПСА	12,03 (8,61; 17,22)	14,43 (10,82; 20,93)**	18,66 (12,72; 25,45)***
%п2ПСА	1,88 (1,53; 2,31)	2,75 (2,18; 3,41)***	3,07 (2,51; 4,37)***
ИЗП	39,22 (31,05; 50,57)	59,94 (49,64; 78,42)***	69,56 (59,88; 98,91)***

Статистическая значимость различий с I стадией * $p<0,01$, ** $p<0,001$, *** $p<0,0001$.

Таблица 5

Числовые результаты ROC-анализа для концентрации ПСА, его фракций и индексов

Тестовая переменная	Площадь	Стандартная ошибка	p	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
оПСА	0,618	0,019	0,0001	0,580	0,656
свПСА	0,489	0,020	0,585	0,449	0,529
% свПСА	0,383	0,020	0,0001	0,343	0,422
[–2]проПСА	0,650	0,020	0,0001	0,611	0,688
% [–2]проПСА	0,696	0,019	0,0001	0,660	0,733
ИЗП	0,742	0,018	0,0001	0,708	0,777

Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5; значения «p» представлены с учетом непараметрического распределения показателей.

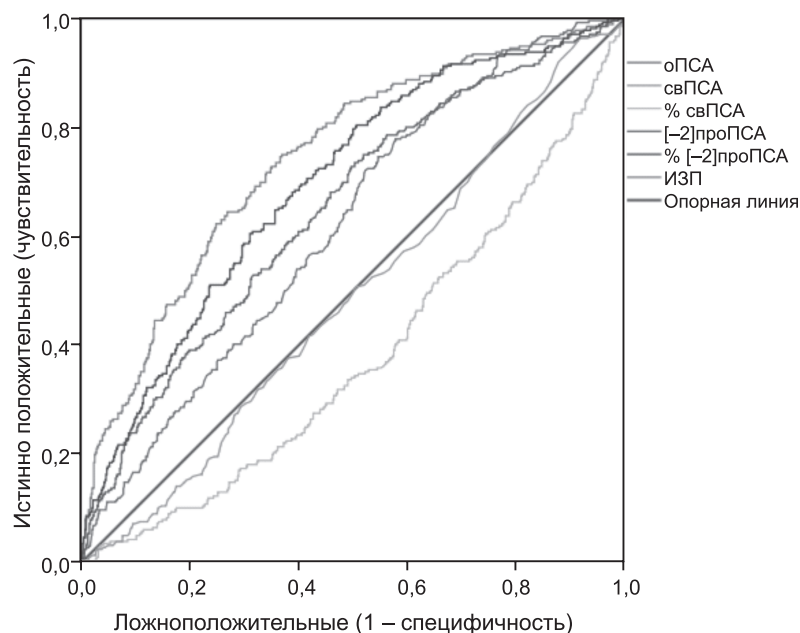


Рис. 2. Результаты ROC-анализа для концентрации ПСА, его фракций и индексов.

ной ситуацию, при которой правильный диагноз устанавливают только у каждого четвертого пациента. Неудивительно, что онкологическая смертность на первом году жизни после установления диагноза остается высокой и составляет 10% [10].

Американское онкологическое общество рекомендует проводить скрининг у мужчин для выявления РПЖ в следующих случаях [11]:

- В возрасте 50 лет со средним риском развития РПЖ и предполагаемой дополнительной продолжительностью жизни не менее 10 лет.
- В возрасте 45 лет с высоким риском развития РПЖ (афроамериканцы; наличие родственников первой степени – отец, брат или сын – у одного из которых РПЖ был выявлен в возрасте моложе 65 лет).
- В возрасте 40 лет при выявлении РПЖ в возрасте моложе 65 лет у более чем одного родственника первой степени.

Скрининг включает определение оПСА и ПРИ. Для пациентов с уровнем оПСА менее 2,5 нг/мл рекомендуется повторный скрининг 1 раз в 2 года, а при уровне 2,5–4,0 нг/мл – ежегодно.

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что, если скрининг проводить в соответствии с этими рекомендациями, то у 37% пациентов диагноз не будет установлен своевременно, и мы по-прежнему сможем выявлять только поздние стадии заболевания.

При сравнении диагностической ценности концентрации ПСА, его фракций и индексов мы отдаем предпочтение определению ИЗП. По ре-

зультатам ROC-анализа этот метод соответствует наибольшей площади под кривой (0,742). Кроме того, величина ИЗП прямо коррелирует с суммой Глисона ($R_s=0,623$, $p=0,0001$). Следовательно, по уровню ИЗП можно не только предполагать высокую вероятность РПЖ, но и проводить претестовую оценку ее злокачественности.

Наши данные соответствуют результатам отечественных и зарубежных исследований на эту тему [12–14].

Мы полагаем, что для улучшения ранней диагностики РПЖ целесообразно использовать следующий алгоритм использования ИЗП.

У мужчин в возрасте 40 лет (при выявлении РПЖ в возрасте моложе 65 лет у более чем одного родственника первой степени) при величине ИЗП 20–40 единиц проводить ПРИ и ТРУЗИ и определение ИЗП каждые 6 мес. Увеличение показателя более 40 единиц – показание для биопсии предстательной железы.

У мужчин в возрасте 45 лет с высоким риском развития РПЖ (афроамериканцы; наличие родственников первой степени – отец, брат или сын – у одного из которых РПЖ был выявлен в возрасте моложе 65 лет) при величине ИЗП 20–40 единиц проводить ПРИ и ТРУЗИ и определение ИЗП каждые 6 мес. Увеличение показателя более 60 единиц – показание для биопсии предстательной железы.

У мужчин в возрасте 50 лет со средним риском развития РПЖ и предполагаемой дополнительной продолжительностью жизни не менее 10 лет при

величине ИЗП 20–40 единиц проводить ПРИ и ТРУЗИ и определение ИЗП каждые 12 мес. Увеличение показателя более 60 единиц – показание для биопсии предстательной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение ИЗП является тестом, удовлетворяющим требованиям к скрининговым методикам выявления ранних стадий РПЖ. Его применение в соответствии с рекомендуемым алгоритмом позволит существенно улучшить выявляемость данной патологии, снизить количество необязательных биопсий. В перспективе использование ИЗП может способствовать изменению подходов к тактике лечения РПЖ и улучшению качества жизни и снижению смертности больных с данной онкопатологией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Siegel R, Naishadman D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63 (1): 11-30
2. Чиссов ВИ, Русаков ИГ. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2011; 2–3: 6–7 [Chissov VI, Rusakov IG. Zabolevaemost' rakom predstatel'noj zhelezy v Rossiyskoy Federacii. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologiya* 2011; 2–3: 6–7]
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384 (9959): 2027-2035
4. Невирович ЕС, Яковенко АА, Румянцев АШ и др. Новые возможности в лабораторной диагностике рака предстательной железы. *Дальневосточный медицинский журнал* 2017; 1: 38-40 [Nevirovich ES, Jakovenko AA, Rummyantsev ASH i dr. Novye vozmozhnosti v laboratornoj diagnostike raka predstatel'noj zhelezy. *Dal'nevostochnyj medicinskiy zhurnal* 2017; 1: 38-40]
5. Невирович ЕС, Яковенко АА, Румянцев АШ и др. Клиническое применение индекса здоровья предстательной железы для раннего выявления рака предстательной железы у мужчин с уровнем общего ПСА 2-10 нг/мл. *Врач* 2015; 6: 63-65 [Nevirovich ES, Jakovenko AA, Rummyantsev ASH et al. Klinicheskoe primeneniye indeksa zdorov'ya predstatel'noj zhelezy dlya rannego vyyavleniya raka predstatel'noj zhelezy u muzhchin s urovnem obshhego PSA 2-10 ng/ml. *Vrach* 2015; 6: 63-65]
6. Chan TY, Mikolajczyk SD, Lecksell K et al. Immunohistochemical staining of prostate cancer with monoclonal antibodies to the precursor of prostate-specific antigen. *Urology* 2003; 62 (1): 177-181
7. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61 (18): 6958-6963
8. Jansen FH, Roobol MJ, Jenster G et al. Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol* 2009; 55 (3): 563-574
9. Le BV, Griffin CR, Loeb S et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010; 183 (4): 1355-1359
10. Давыдов МИ, Аксель ЕМ ред. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012г. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, М., 2013: 232 с [Davydov MI, Aksel' EM, red. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranah SNG v 2012g. М.: FGBU «MNIIOI im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2013: 232s]
11. Skolarus TA, Wolf AM, Nicole L. Erb NL et al. American Cancer Society Prostate Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (4): 225-249
12. Невирович ЕС, Аль-Шукри АС, Борискин АГ и др. Роль определения уровня устойчивых изоформ простатспецифического антигена и расчета индекса здоровья простаты в ранней диагностике рака предстательной железы. *Урологические ведомости* 2015; 5 (1): 21-22 [Nevirovich ES, Al'-Shukri AS, Boriskin AG i dr. Rol' opredeleniya urovnya ustoychivyyh izoform prostatspecificheskogo antigena i rascheta indeksa zdorov'ya prostaty v ranney diagnostike raka predstatel'noj zhelezy. *Urologicheskie vedomosti* 2015; 5 (1): 21-22]
13. Будылев СА, Невирович ЕС, Яковенко АА и др. Опыт применения безгазовой лапароскопии в урологии. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 5: 27 [Budylev SA, Nevirovich ES, Jakovenko AA et al. Opyt primeneniya bezgazovoy laparoskopii v urologii. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 5: 27]
14. Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM et al. Clinical use of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the detection of prostate cancer: a review of the literature. *Korean J Urol* 2014; 55 (7): 436-445

Сведения об авторах:

Неви́рович Евге́ний Станисла́вович, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: 8(911) 923-53-8, e-mail: enevirovich@gmail.com
Evgeniy S. Nevirovich, MD, PhD
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of urology with the course of urology and clinic Phone: (812) 338 6918, E-mail: bestv@bk.ru

Доц. Борискин Антон Геннадьевич, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: 8(911) 211-09-80, e-mail: flounder@yandex.ru
Associate Professor Anton G. Boriskin, MD, PhD
Affiliation: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of urology with the course of urology and clinic. Phone: 8(911)2110980, e-mail: flounder@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.04.17 г.
Принята в печать: 04.09.17 г.

© М.А.Акименко, С.С.Тодоров, Т.С.Колмакова, 2017
УДК 577.175.72 : 612.46
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-71-75

М.А. Акименко¹, С.С. Тодоров², Т.С. Колмакова³

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ПОЧКИ ПРИ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Кафедра медицинской биологии и генетики; ²отдел молекулярно-биологических и оптических методов исследования; ³кафедра медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на Дону, Россия

M.A. Akimenko¹, S.S. Todorov², T.S. Kolmakova³

DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL ADAPTATION-COMPENSATORY CHANGES IN KIDNEY TISSUE DURING URETERAL OBSTRUCTION IN THE EXPERIMENT

¹Department of Medical Biology and Genetics; ²Morphological department and department of molecular biological and optical research methods; ³Department of Medical Biology and Genetics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Целью исследования явилось сравнительное изучение морфологических изменений в ткани почки при механической обструкции мочеточника в эксперименте в сроки 7, 14, 21 сут. Изучение динамики морфологических изменений почки показало, что в первые 7 сут после обструкции имеют место компенсаторные реакции со стороны канальцевого аппарата мозгового слоя почек и минимальное развитие межтубулярного фиброза. В последующие сроки (14–21 сут) компенсаторные явления в клетках эпителия канальцев подвергаются срыву ауторегуляторных механизмов адаптации, что выражается в явлениях белковой, гидropической дистрофии, атрофии, кистозной трансформации клеток эпителия канальцев мозгового и коркового слоев, а также появлением крупных зон интерстициального фиброза стромы. Полученные данные позволяют считать, что оптимальным сроком выполнения хирургических вмешательств при обструктивной уропатии является первая неделя от начала развития патологического процесса, так как это позволит предупредить дальнейшее развитие изменений канальцевого аппарата и склероза почечной ткани.

Ключевые слова: эксперимент, обструктивная уропатия, морфологические изменения почки, дистрофические изменения канальцев, компенсаторные реакции.

ABSTRACT

THE AIM: the comparative study of morphological changes in kidney tissue with mechanical ureteral obstruction in the experiment at the time of 7, 14, 21 days. **Materials and methods.** The study of the dynamics of the morphological changes in the kidney showed that in the first 7 days after obstruction, there are compensatory reactions from the tubular apparatus of the medulla of the kidneys and minimal development of interstitial fibrosis. **Results.** In the subsequent terms (14–21 days), compensatory phenomena in the epithelial cells of the tubules are disrupted autoregulatory mechanisms of adaptation, which is manifested in the phenomena of protein, hydrops dystrophy, atrophy, cystic transformation of epithelial cells of the tubules of the cortex and medulla layers, and the appearance of large zones of interstitial fibrosis of the stroma. **CONCLUSION.** Obtained data make it possible to consider that the optimal period for performing surgical interventions, with obstructive uropathy, is the first week from the beginning of the development of the pathological process since this will prevent further development of dystrophic and atrophic changes in the tubular apparatus and sclerosis of the renal tissue.

Keywords: experiment, obstructive uropathy, morphological changes of the kidney, dystrophic changes in tubules, compensatory reactions.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно официальным данным, на сегодняшний день более 15 млн россиян страдают хронической болезнью почек (ХБП) разных стадий. Масштабы распространения и тяжелые социальные

последствия данного заболевания, по оценкам ВОЗ и ООН, уже сегодня могут поставить ее в один ряд с заболеваниями сердца, легких, раком и сахарным диабетом. Вопрос о механизмах прогрессирования ХБП является одним из центральных в современной нефрологии [1]. У 20% пациентов имеется патология, связанная с обструкцией мочевыводящих путей. Обструктивные уропатии (ОУ) объединяют

Тодоров С.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет. Тел.: 8 (918) 508-37-89, E-mail: sertodorov@gmail.com

морфологические и функциональные изменения мочевой системы, обусловленные препятствием (полным или частичным) для оттока мочи на любом уровне мочевых путей – от мочеиспускательного канала до почечных канальцев [2]. Серьезной проблемой ОУ является длительный бессимптомный период. Ключевыми факторами повреждения почки при обструкции считают: повышение давления в полостной системе почек, внутри почечных канальцев и локальную ишемию. При длительной обструкции, наряду с видимым расширением чашечек и лоханки, возникают необратимые структурные изменения – атрофия, воспаление, фиброз с потерей почечных функций [3]. Большинство обструкций поддаются коррекции, однако несвоевременная диагностика и, как следствие, запоздалое лечение могут привести к необратимым патологическим изменениям почки, заканчивающимся хронической болезнью почек (ХБП) и гидронефрозом [4]. Зачастую функциональные результаты оперативного лечения обструкции мочевых путей с трудом можно признать удовлетворительными ввиду тактических и технических ошибок, а также изменения структуры почек [5]. Восстановление функции после устранения причин заболевания (например удаление конкремента) зависит от сроков, тяжести и продолжительности обструкции [6]. Несмотря на успехи, достигнутые в понимании механизмов повреждения почек, базовые биологические процессы, лежащие в основе адаптационных изменений, которые обеспечивают длительное сохранение гомеостаза, изучены недостаточно, а данные по этой проблеме противоречивы [7].

В литературе на примерах отдельных экспериментальных работ обсуждаются вопросы о динамике морфологических изменений в первые дни развития ОУ, однако отсутствуют подробные сравнительные данные о морфологических, гистохимических изменениях канальцевого аппарата мозгового и коркового слоев, клубочков, сосудов, стромы почек в более поздние сроки развития патологического процесса [8–13]. Несомненно, данные морфологического исследования в различные периоды возникновения ОУ могут стать основой для понимания адаптационно-компенсаторных способностей почки и помогут установить время возникновения ишемических, некробиотических, некротических процессов в них, что позволит дать объективную клиническую оценку функциональному состоянию нефрона.

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение морфологических изменений в ткани почки при механической

обструкции мочеточника в эксперименте в сроки 7, 14, 21 сут.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе отдела молекулярно-биологических и оптических методов исследования ФГБОУ ВО РостГМУ. Содержание, питание, уход за животными и выведение из эксперимента осуществляется в соответствии с требованиями «Хельсинкской декларации» (2000) и «Директивы 2010/63/EU Европейского парламента о совете Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях» (2010). Исследование разрешено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (№21/15 от 10.12.2015 года). Экспериментальная модель ОУ на кроликах самцах была сделана по методике E. Giamarellors-Bourbalis и соавт. [14]. Всех животных содержали при исходных условиях: температура (20–23 °C), влажность, освещение (с 12/12-часовым циклом света/темноты), а также рациона питания. Экспериментальные животные имели свободный доступ к пище и воде, а также в течение недели адаптировались к новой окружающей среде перед экспериментом. Первым этапом животных подвергли седации раствором зоветила внутримышечно (15 мг/кг), далее в краевую вену уха внутривенно вводили 1% водную эмульсию пропофола (дипривана) (5,0–7,5 мг/кг). Через верхнесрединный абдоминальный разрез длиной 4,0 см вскрывали брюшную полость. Кишечник перемещали вправо. Левый мочеточник после визуализации на 2,5 см дистальнее лоханки окружали нитью 3/0 и подтягивали к передней брюшной стенке. Оба конца нити проводили через переднюю брюшную стенку наружу и завязывали на коже. Экспериментальная модель механической обструкции воспроизводилась на 9 взрослых кроликах (самцы в возрасте 3,5 мес, масса тела 2,4–2,75 кг), которые были разделены на 3 группы по 3 животных в каждой: 1-я группа – механическая обструкция сроком 7 дней, 2-я группа – механическая обструкция сроком 14 дней, 3-я группа – механическая обструкция сроком 21 день. Обструкция левого мочеточника сохранялась в течение указанных сроков эксперимента. После введения в эксперимент животных содержали в тех же условиях. По протоколу экспериментального исследования животных умерщвляли на 7-е, 14-е и 21-е сутки. Вскрытие проводили в операционной в асептических условиях. Полученные образцы фиксировались в 10% забуференном растворе формалина (10% NBF) с

дальнейшей гистологической проводкой, заключением в парафиновые блоки, микротомией и окраской препаратов по общепринятым методикам. Серийные срезы тканевых образцов окрашивали гематоксилином–эозином, по классическому протоколу, использовали специальные гистохимические окраски: P.A.S.M. метенамин-серебро, PAS-реакция по Хочкиссу.

Для оценки результатов исследования 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

Гистологическое исследование позволило выявить определенные закономерности развития ОУ в динамике. Наибольшие изменения были отмечены со стороны канальцевой системы почек.

Через 7 дней в ткани почки имелись отдельные очаги коагуляционного некроза эпителия извитых канальцев без перифокальной реактивной воспалительной инфильтрации (рис.1). Обращало внимание, что просветы дистальных канальцев были неравномерно сужены за счет отека стромы. В отдельных участках отмечалась селективная умеренно выраженная эктазия проксимальных и дистальных канальцев без признаков атрофии клеток эпителия. В мозговом веществе почки отмечались умеренная эктазия дистальных канальцев без признаков атрофии эпителиоцитов, развитие межуточного сетчатого фиброза стромы. В ядрах эпителиоцитов дистальных канальцев имелась гипохромия ядер, ядрышек, что свидетельствовало о наличии выраженной дистрофии (рис. 2). В то же время, в клетках эпителия проксимальных и извитых канальцев ядрышки хорошо визуализировались, что указывало на сохранение их функциональной фильтрационно-реабсорбционной активности.

Стенки артерий, артериол и венул были сохранены, имели аргирофильные волокна, без признаков некроза и повреждения. Клубочки почек были отечные, умеренно полнокровные, без признаков воспалительной клеточной реакции в них.

В последующие 14 сут нарастали дистрофи-

ческие, некробиотические изменения эпителия дистальных канальцев почек с развитием межуточного сетчатого фиброза стромы вокруг них. Отдельные дистальные канальцы были неравномерно расширены, имели признаки кистозной трансформации, при этом в них отмечалась атрофия клеток, в базальных мембранах накапливались кислые мукополисахариды (рис. 3, 4). Окраска метенамом-серебром выявляла значительную гипохромия ядер и ядрышек с участками ахромии эпителиоцитов дистальных канальцев почки, что указывало на необратимые структурно-функциональные изменения данных структур. Проксимальные, извитые канальцы находились в состоянии белковой, гидропической дистрофии, отдельные из которых были кистозно расширены. Сосуды капиллярного, артериального, венозного типа, клубочки были сохранены, имели признаки отека, незначительного накопления кислых мукополисахаридов.

Через 21 день в почках, подвергнутых обструкции, развивались выраженные дистрофические, атрофические, склеротические изменения. В мозговом слое наблюдалась кистозная трансформация дистальных канальцев с резкой атрофией, гипохромией ядер эпителиоцитов, отмечалось развитие крупных участков межуточного фиброза с формированием тонких и толстых коллагеновых волокон. Канальцевый аппарат коркового слоя (проксимальные, извитые канальцы) претерпевал существенные некробиотические, дистрофические изменения, вплоть до развития кистозной трансформации (рис. 5, 6). Существенных морфологических изменений со стороны сосудов артериального, капиллярного, венозного типов не выявлялось, в их стенках имелась лишь незначительная инфильтрация кислыми мукополисахаридами.

ОБСУЖДЕНИЕ

На экспериментальной модели ОУ в различные по длительности периоды обструкции нам удалось выявить определенные закономерности.

В первые 7 сут, после перевязки мочеточника имеют место компенсаторные реакции со стороны канальцевого аппарата мозгового слоя почек без существенного их поражения, с минимальным развитием межуточного фиброза. В последующие сроки (14–21-е сутки) компенсаторные явления в клетках эпителия канальцев подвергаются срыву ауторегуляторных механизмов адаптации, что выражается в явлениях выраженной белковой, гидропической дистрофии, атрофии, кистозной трансформации клеток эпителия канальцев моз-

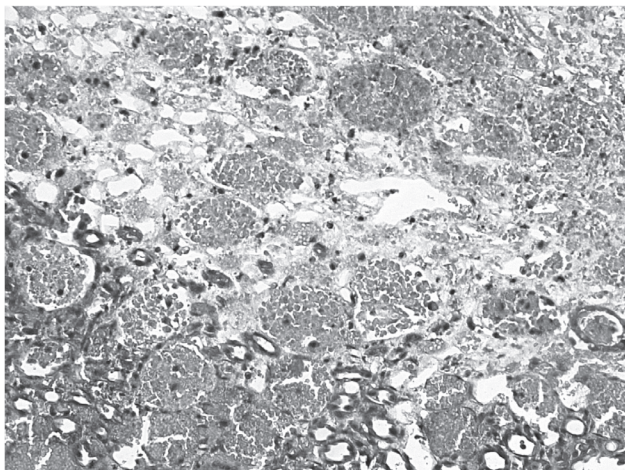


Рис. 1. Очаги коагуляционного некроза эпителия извитых канальцев без перифокальной реактивной воспалительной инфильтрации (обструкция мочеточника 7 сут). Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

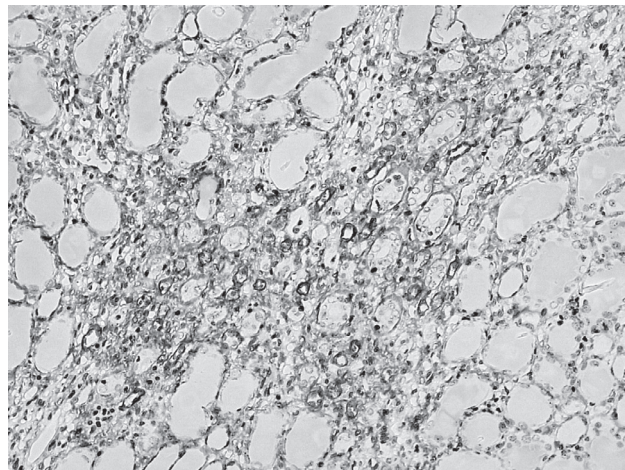


Рис. 2. Очаги межтубульного фиброза в мозговом слое, умеренная эктазия дистальных канальцев почки (обструкция мочеточника 7 сут). Окраска метенамином–серебром. Ув. 200.

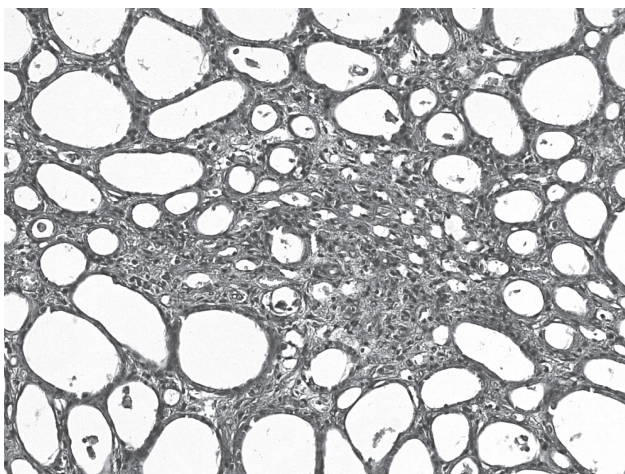


Рис. 3. Межтубульный фиброз стромы мозгового слоя, кистозная трансформация дистальных канальцев почки (обструкция мочеточника 14 сут). Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

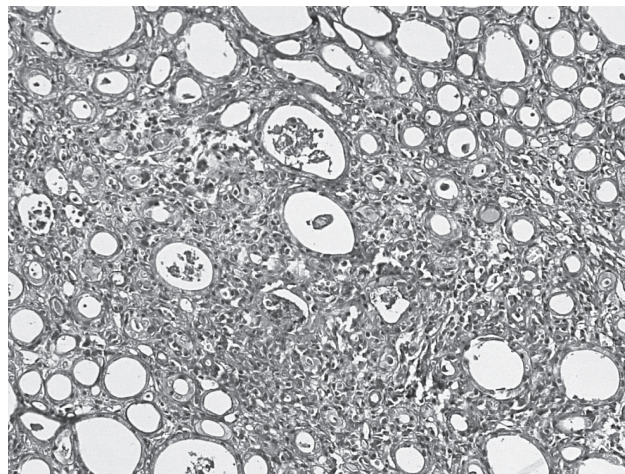


Рис. 4. Кистозная трансформация с атрофией эпителиоцитов дистальных канальцев, накопление кислых мукополисахаридов в базальных мембранах (14 сут). PAS-реакция по Хоккису. Ув. 200.

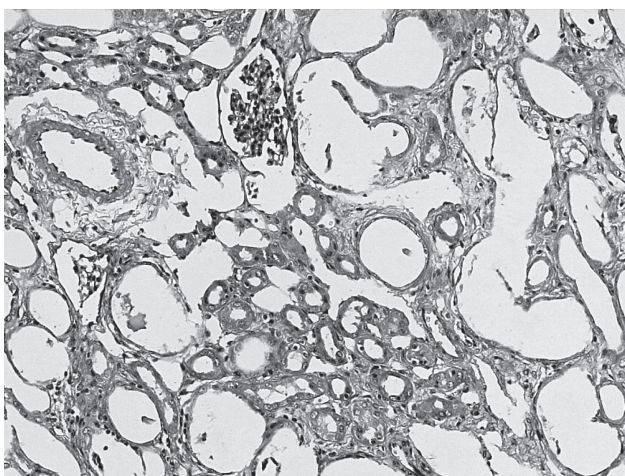


Рис. 5. Кистозная трансформация дистальных канальцев с резкой атрофией эпителиоцитов (обструкция мочеточника 21 сут). Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

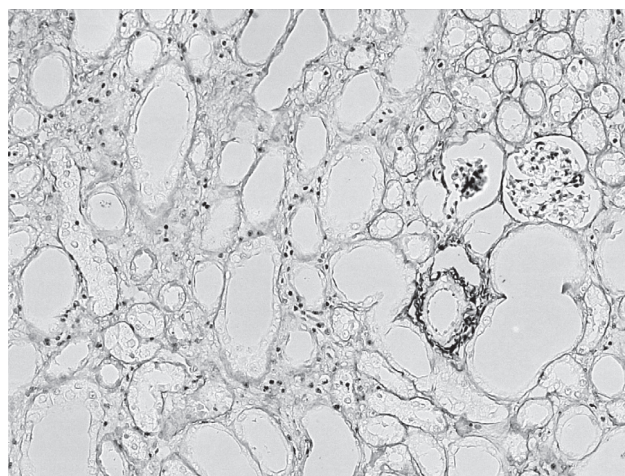


Рис. 6. Кистозная трансформация, выраженные дистрофические, некробиотические изменения проксимальных канальцев почки (обструкция мочеточника 21 сут). Окраска метенамином–серебром. Ув. 100.

гового и коркового слоев, а также появлением крупных зон интерстициального (межуточного) фиброза стромы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют считать, что наиболее оптимальным сроком для выполнения хирургических вмешательств на почках при ОУ следует считать первую неделю развития острой обструкции мочевыводящих путей, что может позволить предупредить развитие вторичных дистрофических – атрофических изменений канальцевого аппарата и последующего склероза почечной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Смирнов АВ, Румянцев АШ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. XXI век – время интегративной нефрологии. *Нефрология* 2015; 19(2):22-26 [Smirnov AV, Rumyantsev AS, Dobronravov VA, Kayukov IG. XXI century – the time of integrative nephrology. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015; 19(2):22-26. (In Russ.)]
2. Truong LD, Gaber L, Eknoyan G. Obstructive uropathy. *Experimental Models for Renal Diseases: Pathogenesis and Diagnosis. Contrib Nephrol* 2011; 169: 311-326. doi: 10.1159/000314578
3. Новикова МВ, Егорова ГГ. Морфологическая характеристика почек у кошек при гидронефрозе в эксперименте. *Аграрный вестн Урала* 2010; 5 (71):64-66 [Novikova MV, Egorova GG. Morfologicheskaja harakteristika pochek u koshek pri gidronefroze v jeksperimente. *Agrarnyj vestnik Urala* 2010; 5 (71):64-66]
4. Акименко МА, Синельник ЕА, Потапов ЕВ, Пасечник ДГ. Морфологические особенности экспериментальной обструктивной уропатии. 3-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ 2016; (3):77-79 [Akimenko MA, Sinelnik EA, Potapov EV, Pasechnik DG. Morfologicheskie osobennosti jeksperimental'noj obstruktivnoj uropatii. 3-ja itogovaja nauchnaja sessija molodyh uchjonyh RostGMU 2016; (3):77-79]
5. Оношко ВФ, Гольдберг ОА. Сравнительные морфологические особенности клинического и экспериментального гидронефроза. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011; 6(2):113-116. [Onopko VF, Goldberg OA. Sravnitel'nye morfologicheskie osobennosti klinicheskogo i jeksperimental'nogo gidronefroza. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2011; 6(2):113-116]
6. Chevalier RL. Chronic partial ureteral obstruction and the developing kidney. *Pediatr Radiol* 2008; 38 (1): 35-40. doi: 10.1007/s00247-007-0585-z
7. Vincent IS, Okusa MD. Biology of Renal Recovery: Molecules, Mechanisms and Pathways. *Nephron Clin Pract* 2014; 127 (0): 10-14. doi: 10.1159/000363714
8. Lima MLD, Bertti R, Moro JC et al. 99m Tc-DTPA Study to Validate an Experimental Model of Ureteral Obstruction in Rabbits: Preliminary Results. *Advances in Urology* 2013; 2013: pp. doi: 10.1155/2013/929620
9. Yazıcı M, Celebi S, Kuzdan Ö et al. Current radiological techniques used to evaluate unilateral partial ureteral obstruction: an experimental rabbit study. *International Urology and Nephrology* 2015; 47(7): 1045–1050. doi: 10.1007/s11255-015-0998-9
10. Li WQ, Dong ZQ, Zhou XB et al. Renovascular morphological changes in a rabbit model of hydronephrosis. *Journal of*

Huazhong University of Science and Technology 2014; 34(4): 575–581. doi: 10.1007/s11596-014-1318-9

11. Peters CA. Animal models of fetal renal disease. *Prenatal Diagnosis* 2001; 21(11): 917–923. doi:10.1002/pd.211

12. Березинец ОЛ, Россоловский АН, Блюмберг БИ. Механизмы прогрессирования тубулоинтерстициальных изменений при мочекаменной болезни. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2014; 4(1):87-88 [Berezinets OL, Rossolovsky AN, Blumberg BI. Mehanizmy progressirovaniya tubulointersticijal'nyh izmenenij pri mochekamennoj bolezni. *Bjulleten' medicinskih Internet-konferencij* 2014; 4(1):87-88]

13. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Formation of tubular glomeruli in the developing kidney following chronic urinary tract obstruction. *Pediatric Nephrology* 2011; 26 (9): 1381–1385. doi: 10.1007/s00467-010-1748-y

14. Giamarellos-Bourboulis EJ, Adamis T, Laoutaris G et al. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48 (1): 93-99. doi: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004

Сведения об авторах:

Акименко Марина Анатольевна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и генетики. Тел.: 8 (928) 187-79-84, E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Marina A. Akimenko
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Medical Biology and Genetics. Phone: 8 (928) 187-79-84, E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Тодоров Сергей Сергеевич, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, руководитель морфологического отдела и отдела молекулярно-биологических и оптических методов исследования. Тел.: 8 (918) 508-37-89, E-mail: sertodorov@gmail.com

Sergey S. Todorov M.D., PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, head of the morphological department and department of molecular biological and optical methods of research. Phone: 8 (918) 508-37-89, E-mail: sertodorov@gmail.com

Колмакова Татьяна Сергеевна, д-р биол. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Ростовский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и генетики. Тел.: 8 (903) 470-28-63, E-mail: tat_kolmakova@mail.ru

Associate professor Tatiana S. Kolmakova PhD, DBiolSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Medical Biology and Genetics, head. Phone: 8 (903) 470-28-63, E-mail: tat_kolmakova@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.03.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.

© Ю.Ю.Чеботарева, В.Г.Овсянников, М.Я.Хутиева, И.В. Подгорный, 2017

УДК 616.61 : 615.382.014.45

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-79

Ю.Ю. Чеботарева¹, В.Г. Овсянников², М.Я. Хутиева³, И.В. Подгорный⁴

РОЛЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА, ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Кафедра акушерства и гинекологии №2, ²кафедра патологической физиологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону; ³Центр охраны материнства и детства, г. Назрань, Республика Ингушетия, ⁴Родильный дом №2, г. Ростов-на-Дону, Россия

Ju.Ju. Chebotareva¹, V.G. Ovsyannikov², M.Y. Hutieva³, I.V. Podgorny⁴

THE ROLE OF GLUCOCORTICOID DYSREGULATION IN THE DEVELOPMENT OF GESTATIONAL PYELONEPHRITIS, PLACENTAL INSUFFICIENCY IN THE EXPERIMENT

¹Department of obstetrics and gynecology №2, ²Department of pathological physiology кафедра патологической физиологии Rostov state medical University, Rostov-on-Don, ³Center of protection of motherhood and childhood, Nazran, Ingushetia, ⁴Maternity hospital №2 Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – изучить механизмы развития гестационного пиелонефрита и плацентарной недостаточности в условиях эксперимента. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Биологическое моделирование проведено на 65 беременных крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. В первом блоке эксперимента [1-я (ГК) группа (n=10), 2-я группа (n=10), контроль] добились глюкокортикоидной дисрегуляции с помощью применения глюкокортикоидного препарата «Преднизолон» с 3-го по 11-й день гестации по методу Ю.Ю. Чеботаревой, В.Г. Овсянникова и соавт. (2014) с последующим определением морфологических изменений плодов (масса тела, длина) и гистологическим анализом почек и фетоплацентарных комплексов. Во втором блоке экспериментального исследования [3-я (ГК) группа (n=10), 4-я группа (n=10), контроль] на фоне аналогичного с 1-м блоком использования глюкокортикоидного препарата изучали особенности течения беременности, родов, состояние новорожденных крысят (рост, масса тела, аномалии развития). Применявшиеся в данном эксперименте методы обезболивания, умерщвления крыс соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Эксперимент проводили, учитывая международные стандарты и требования к использованию в неклинических исследованиях качественных животных, соответствующие Принципам надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации, ГОСТ Р 53434-2009, март 2010 г.), которые предусматривают проведение всех доклинических, внеклинических и экспертных исследований в соответствии с международными стандартами GLP. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что экспериментальное моделирование расстройств репродуктивной функции у крыс путем нарушения гормонального баланса формирует гестационный пиелонефрит и плацентарную недостаточность, что проявляется увеличением числа выкидышей, задержкой внутриутробного развития плодов, снижением их массы тела. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В настоящем экспериментальном исследовании уточнена роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: крысы линии Wistar Kyoto, гестационный пиелонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to examine the mechanisms of development of gestational pyelonephritis and placental insufficiency in the conditions of the experiment. **MATERIAL AND METHODS.** Biological modeling conducted on 40 pregnant female rats of Wistar Kyoto line weighing 250-300 gr. In the first block of the experiment [I group (n=10), group II (n=10), control] have made glucocorticoid dysregulation through the use of glucocorticoid drug "prednisolone" from 3rd to 11th day of gestation (by method of Yu.Yu.Chebotareva, V.G. Ovsyannikov et al.) followed by determination of morphological changes of the fetus (weight, length) and histological analysis of the kidneys and Feto-placental complex. In the second block of the experimental study [III (CC) group (n=10), group IV (n=10), control] on the same background with 1 unit of glucocorticoid drug studied the specific features of pregnancy, labor, the condition of newborn rats (height, weight, developmental abnormalities). Used in this experiment methods of anesthesia, the killing of rats corresponds to the principles of the Helsinki Declaration about the humane treatment of animals. The experiment was carried out, taking into account international standards and requirements

Чеботарева Ю.Ю. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevayulia@inbox.ru

for use in non-clinical studies quality animals in accordance with the Principles of good laboratory practice (national standard of Russian Federation GOST R 53434-2009, March 2010), which provides the conducting of all preclinical, extraclinical and expert researchers in accordance with international standards of GLP. **RESULTS.** It is revealed that the experimental simulation of disorders of reproductive function in rats by hormonal balance violations forms gestational pyelonephritis and placental insufficiency, which is manifested by the increased number of abortions, intrauterine growth retardation of fetuses, decrease their weight. **CONCLUSION.** In the present experimental study refined the role of glucocorticoid dysregulation in the development of gestational pyelonephritis, placental insufficiency.

Keywords: rats of the line Wistar Kyoto, gestational pyelonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

В современных исследованиях отражены результаты экспериментальных работ, уточняющих патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности (ПН), тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, синдрома задержки роста плода (СЗРП) у крыс в гестационном периоде [2, 3]. Нами разработан оригинальный способ моделирования гестационного пиелонефрита [1]. Считается, что гестационный пиелонефрит может привести к ПН, преэклампсии, СЗРП [4]. Однако механизмы развития плацентарных нарушений на фоне гестационного пиелонефрита остаются практически не изученными. Все вышеперечисленное делает актуальным проведение данного экспериментального исследования.

Цель – изучить механизмы развития гестационного пиелонефрита и плацентарной недостаточности в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено проводилось в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных расстройств (руководитель – д-р мед. наук Ю.Ю. Чеботарева) на кафедре патологической физиологии РостГМУ (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, проф. В.Г. Овсянников). Биологическое моделирование проведено на 65 беременных крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. В 1-м блоке эксперимента [1-я (ГК) группа (n=10), 2-я группа (n=10), контроль] добились глюкокортикоидной дисрегуляции с помощью применения глюкокортикоидного препарата «Преднизолон» с 3-го по 11-й день гестации по методу Ю.Ю. Чеботаревой, В.Г. Овсянникова и соавт. [1] с последующим определением морфологических изменений плодов (масса тела, длина) и гистологическим анализом почек и фетоплацентарных комплексов. Во 2-м блоке экспериментального исследования [3-я (ГК) группа (n=10), 4-я группа (n=10), контроль] на фоне аналогичного с 1-м блоком использования глюкокортикоидного препарата изучали особенности течения беременности, родов, состояние

новорожденных крысят (рост, масса тела, аномалии развития). Применявшиеся в данном эксперименте методы обезболивания, умерщвления крыс соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Эксперимент проводили, учитывая международные стандарты и требования к использованию в неклинических исследованиях качественных животных, соответствующие Принципам надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации, ГОСТ Р 53434-2009, март 2010 г.), которые предусматривают проведение всех доклинических, внеклинических и экспертных исследований в соответствии с международными стандартами GLP.

Для оценки результатов исследования 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

У всех животных 1-й (ГК) группы отмечались выраженная дистрофия тубулярного нефротелия с участками паранекроза и некробиоза, полиморфно-клеточная лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, неравномерная пролиферация мезангиальных клеток с фокусами коагуляционного некроза клубочков, выраженный перегломерулярный отек, эктазии сосудов со склерозом и гиалинозом стенок, что свидетельствовало о развитии тяжелого гестационного поражения почек. Кроме того, у всех 10 (100%) крыс 1-й (ГК) группы отмечались выраженные гистопатологические преобразования со стороны стромально-сосудистого и паренхиматозного компонентов последов, при этом были обнаружены отечность,

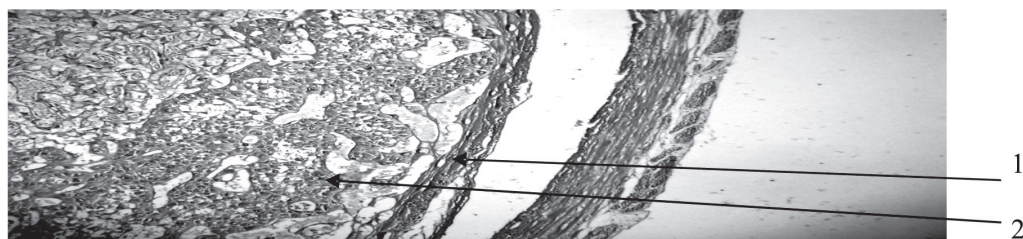


Рисунок. Маточно-плацентарная площадка животного из I(ГК) группы. Отмечаются признаки плацентарной недостаточности: децидуит (1, 2). Окрашивание гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$.

воспалительные изменения, очаги кровоизлияния в межворсинчатое пространство (рисунок).

В 1-й (ГК) группе по сравнению с 2-й (контрольной) группой отмечалось несоответствие массы плодов и последов гестационному сроку в сочетании с достоверным снижением количества плодов (табл. 1).

Во 2-м блоке эксперимента установлено, что в 3-й группе (ГК) беременность закончилась родами у 70% крыс на 21-й день гестации, крысята родились с более низкой массой тела и длиной, чем в 4-й (контрольной) группе (табл. 2). В 4-й (контрольной) группе у всех 10 крыс роды отмечались на 23–24-й день гестации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема моделирования гестационных осложнений актуальна, трудна и далека от решения. Разработанный нами способ моделирования гестационного пиелонефрита позволяет моделировать в дальнейшем и плацентарную недостаточность. Это подтверждается тем, что возмож-

ными осложнениями урогенитальной инфекции у беременных женщин являются преэклампсия, преждевременные роды и задержка роста плода, в основе которых и лежат процессы нарушения плацентации [5]. Гестационный пиелонефрит в эксперименте также значительно осложнял гестационный период у крыс, способствуя развитию плацентарной недостаточности. Исследование показало, что применения глюкокортикоидов в 1-й половине гестации у крыс приводит не только к неблагоприятному течению беременности, что было показано в 1-м блоке эксперимента, но и к осложненным родам, задержке развития плода, при этом у новорожденных крысят наблюдаются снижение веса и аномалии развития (2-й экспериментальный блок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем экспериментальном исследовании уточнена роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности.

Таблица 1

Характеристика морфологических особенностей плодов и последов (20-й день гестации) у крыс 1-го экспериментального блока ($M \pm m$)

Показатель	Норма по данным литературы	1-й блок эксперимента	
		1-я (ГК) группа, n=10	2-я группа (контроль), n=10
Количество плодов	$7,2 \pm 0,36^1$	$1,5 \pm 0,2^*$	$8,0 \pm 0,2$
Масса плодов, мг	$4030,2 \pm 63,1^1$	$1200,2 \pm 14,1^*$	$4200,3 \pm 60,1$
Длина плодов, мм	-	$34,6 \pm 2,1$	$37,2 \pm 1,1$
Масса последов, мг	$525,9 \pm 5,29^1$	$423,5 \pm 9,1^*$	$546,7 \pm 6,2$

* Значимость различий при сравнении показателей 1-й (ГК) и 2-й (контрольной) группы, $p < 0,05$; 1 И.С. Ямпольская и соавт. (2014).

Таблица 2

Характеристика морфологических особенностей новорожденных крысят 2-го экспериментального блока ($M \pm m$)

Показатель	3-я (ГК) группа, n=10	4-я (контроль) группа, n=10	Норма по данным литературы
Количество крысят	$1,5 \pm 0,2$	$10,0 \pm 0,4^{1*}$	$8,0 \pm 0,2^1$
Масса крысят, мг	$1100,4 \pm 96,1$	$4000,3 \pm 45,5^*$	$4030 \pm 63,1^1$
Длина крысят, мм	$32,2 \pm 5,1$	$35,3 \pm 4,5$	-

* Значимость различий при сравнении показателей 3-й и 4-й (контрольной) группы, $p < 0,05$; 1 И.С. Ямпольская и соавт. (2014).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чеботарева ЮЮ, Овсянников ВГ, Летилов ГМ и др. Способ моделирования гестационного пиелонефрита. Патент РФ на изобретение №2532402. Заявка №2013138770. 2014. [Chebotareva YuYu, Ovsyannikov VG, Latypov GM et al. The method of modeling gestational pyelonephritis. RF Patent for the invention №2532402. Application No. 2013138770. 2014]
2. Ямпольская ИС, Коханов АВ. Аутоиммунная модель фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода. *Российский иммунологический журнал* 2013;7(2-3):322 [Yampolskaya IS, Kokhanov AV. Autoimmune model of Feto-placental insufficiency and the syndrome of delayed fetal. *Russian journal of immunology* 2013;7(2-3):322]
3. Чеботарева ЮЮ, Овсянников ВГ, Хутиева МЯ и др. Моделирование преэклампсии в эксперименте у крыс. *Владикавказский медико-биологический вестник* 2013;26:54–58 [Chebotareva YuYu, Ovsyannikov VG, Hutieva MJ et al. Modeling of preeclampsia in the experiment in rats. *Vladikavkaz biomedical journal*. 2013;26:54–58]
4. Клиническая фармакология. Акушерство. Гинекология. Бесплодный брак. Радзинский ВЕ, Аляутдин РН, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016, 672 [Clinical pharmacology. Midwifery. Gynecology. Infertile marriage. ed. by Radzinsky VE, Alyautdin RN. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2016. 672]
5. Соловьева АВ, Матюхина ЕГ. Радзинский ВЕ, ред. Урогенитальные инфекции у беременных в вопросах и ответах. Профилактика и лечение вульвовагинитов и инфекций мочевыводящих путей во время беременности: информационный бюллетень. StatuaPraesens, М., 2017, 16. [Solov'eva AV, Matyukhin EG; ed. by Radzinsky VE. Urogenital infections in pregnant women in questions and answers. Prevention and treatment of vaginitis and urinary tract infections during pregnancy: newsletter. Editorial Board StatuaPraesens, М., 2017, 16]

Сведения об авторах:

Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru
Julia Ju. Chebotareva, PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhich-

evan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of obstetrics and gynecology, Phone: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Проф. Овсянников Виктор Григорьевич, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий. Тел.: 891856737504381113, E-mail: ovsyannikov_vg@mail.ru
Prof. Viktor Ovsyannikov, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhich-evan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of pathological physiology Phone: 891856737504381113, E-mail: ovsyannikov_vg@mail.ru

Хутиева Мадина Яхьяевна
366130, Республика Ингушетия, г. Назрань. ГБУ «Центр охраны материнства и детства», врач-акушер-гинеколог. Тел.: 8-928-734-04-56, E-mail: madina.hutieva@mail.ru
Madina Hutieva, MD
Affiliations: 366130. Ingushetia, Nazran, GBU "Center of protection of motherhood and childhood," Phone: 89287340456, E-mail: madina.hutieva@mail.ru

Подгорный Игорь Владимирович
344019, г. Ростов-на-Дону, ул. Карла Маркса, д. 8, МБУЗ «Родильный дом №2 г. Ростова-на-Дону», главный врач.
Igor V. Podgorny
344019, Rostov-on-Don, St. Karl Marx, 8, Maternity hospital №2, chief physician

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.03.17 г.
Принята в печать: 04.09.17 г.

© М.А.Акименко, С.С.Тодоров, Т.С.Колмакова, 2017

УДК [616.61+616.36]-005.4-053.9

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-80-84

М.А. Акименко¹, С.С. Тодоров², Т.С. Колмакова³

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ПОЧКИ ПРИ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Кафедра медицинской биологии и генетики; ²отдел молекулярно-биологических и оптических методов исследования; ³кафедра медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на Дону, Россия

М.А. Akimenko¹, S.S. Todorov², T.S. Kolmakova³

MORPHOLOGICAL ADAPTATION-COMPENSATORY CHANGES DYNAMICS IN CONTRALATERAL KIDNEY DURING URETERAL OBSTRUCTION IN THE EXPERIMENT

¹Department of Medical Biology and Genetics; ²Morphological department and department of molecular biological and optical research methods; ³Department of Medical Biology and Genetics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Цель: изучение морфологических изменений в контралатеральной почке в динамике развития обструктивной уропатии. Морфологическое исследование контралатеральной почки при обструктивной уропатии на 7-, 14-е и 21-е сутки выявило ряд характерных структурных изменений канальцевого аппарата и межтубулярного вещества. В первые 7 дней развития обструкции преобладали дистрофические изменения, обусловленные нарушением водно-электролитного, белкового обмена (гиалиново-капельная, гидрофильная дистрофия канальцевого аппарата), спустя 14-21 день происходили изменения уже и в строме почечной ткани. Следует отметить возникновение в эти сроки так называемого сетчатого фиброза, локализующегося между отдельными канальцевыми структурами мозгового вещества почки с последующим развитием в нем неоангиогенеза. Описанные морфофункциональные закономерности изменений контралатеральной почки при экспериментальной обструктивной уропатии позволят получить представление не только о степени выраженности водно-электролитных расстройств, но и о сроках раннего развития фиброза и неоангиогенеза почечной паренхимы.

Ключевые слова: контралатеральная почка, компенсаторные механизмы, экспериментальные животные, обструктивные уропатии.

ABSTRACT

THE AIM was to study morphological changes in the contralateral kidney in the dynamics of obstructive uropathy development. *MATERIAL AND METHODS.* Morphological examination of the contralateral kidney with obstructive uropathy on days 7, 14 and 21 revealed a number of characteristic structural changes in the tubular apparatus and interstitial substance. *RESULTS.* During the first 7 days of obstruction development, dystrophic changes predominated due to disturbance of water-electrolyte, protein metabolism (hyaline-droplet, hydrophilic dystrophy of the tubular apparatus), after 14-21 days changes occurred in the stroma of the renal tissue. It should be noted the emergence in these terms of the so-called mesh fibrosis, localized between individual tubular structures of the medulla of the kidney with following the development of neoangiogenesis in it. *Conclusion.* The described morphofunctional patterns of changes in the contralateral kidney in experimental obstructive uropathy will give an idea of not only the severity of water-electrolyte disorders but also the timing of early development of fibrosis and neoangiogenesis of the renal parenchyma.

Keywords: Contralateral kidney, compensatory mechanisms, experimental animals, obstructive uropathy.

ВВЕДЕНИЕ

В научных статьях активно обсуждаются механизмы и закономерности развития компенсаторных процессов при поражении или оперативном удалении части органа или одного из парных органов, в частности почки. Компенсация стабили-

зирует новый уровень морфологического и функционального состояния. Данный механизм носит комплексный характер, ему посвящены как экспериментальные [1–5], так и клинические исследования [6]. Однако функциональные и морфологические изменения в контралатеральной почке остаются малоизученными [7].

Ряд авторов считают, что компенсация функций почки при обструктивной уропатии (ОУ) при-

Тодоров С.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет. Тел.: 8 (918) 508-37-89, E-mail: sertodorov@gmail.com

водит к дегенеративным изменениям нефронов [8]. Другие полагают, что контралатеральная почка относительно быстро справляется с новым функциональным режимом. При этом ключевыми считают 2 фактора: продолжительность обструкции органа и скорость компенсаторного роста [9].

Клиническим признаком полноценной функциональности контралатеральной почки является увеличение в размерах почечной паренхимы с сохранением всех ее функций, в частности – нормальных клиренсов мочевины и креатинина [10]. Однако в литературе не приводятся данные сравнительных морфологических исследований контралатеральной почки в разные сроки обструкции, что не позволяет всесторонне судить о спектре компенсаторных изменений различных отделов нефрона [11].

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение морфологических изменений в контралатеральной почке в динамике развития ОУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе отдела молекулярно-биологических и оптических методов исследования ФГБОУ ВО РостГМУ. Содержание, питание, уход за животными и выведение из эксперимента осуществлялось в соответствии с требованиями «Хельсинкской декларации» (2000) и «Директивы 2010/63/EU Европейского парламента о совете Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях» (2010). Исследования разрешены локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (№21/15 от 10.12.2015 года). Экспериментальная модель ОУ на кроликах-самцах была сделана по методике E. Giamarellors-Bourbalis и соавт. [12]. Исследуемые животные содержались в исходных условиях: температура (20–23 °C), двенадцатичасовой цикл смены дня и ночи. Животные имели свободный доступ к пище и воде. Для адаптации кроликов к новым условиям было отведено семь дней до начала активной фазы эксперимента. После периода адаптации животные подверглись седации раствором золетила внутримышечно (15 мг/кг), в ушную краевую вену вводилась 1% водная эмульсия пропорофа (дипривана) (5,0–7,5 мг/кг). Брюшная полость вскрывалась через верхнесрединный абдоминальный разрез длиной 4,0 см. Кишечник перемещался вправо. Левый мочеточник на 2,5 см дистальнее лоханки захватывался нитью (3/0) и подтягивался к передней брюшной стенке. Оба конца нити про-

водились через переднюю брюшную стенку наружу и фиксировались на коже.

Экспериментальная модель механической обструкции воспроизводилась на девяти взрослых кроликах (самцы в возрасте 3,5 мес, масса тела 2,4–2,75 кг), разделенных на три группы по 3 животных в каждой: первая группа – механическая обструкция сроком 7 дней, вторая группа – механическая обструкция сроком 14 дней, третья группа – механическая обструкция сроком 21 день. Обструкция левого мочеточника сохранялась в течение указанных сроков эксперимента. По протоколу экспериментального исследования животных умерщвляли на 7-, 14-е и 21-е сутки соответственно. Вскрытие проводили в операционной в асептических условиях. Полученные образцы контралатеральных почек фиксировались в 10% забуференном растворе формалина (10% NBF) с дальнейшей гистологической проводкой, заключением в парафиновые блоки, микротомией и окраской препаратов по общепринятым методикам. Серийные срезы тканевых образцов окрашивались гематоксилином–эозином по классическому протоколу.

Для оценки результатов исследования 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

Наиболее выраженные морфологические изменения в паренхиме контралатеральной почки отмечались со стороны канальцевой системы. Через 7 дней после начала развития ОУ в проксимальных канальцах и петле Генле отмечалось селективное расширение их просветов с развитием гидропической дистрофии, острого набухания эпителиоцитов (рис. 1). В отдельных клеточных структурах извитых канальцев отмечались явления гиалиново-капельной белковой дистрофии, при этом грубых повреждений клеток, включая некротические изменения, не наблюдалось (рис. 2). Патологических изменений со стороны клубочкового аппарата, сосудов, стромы почек выявлено не было.

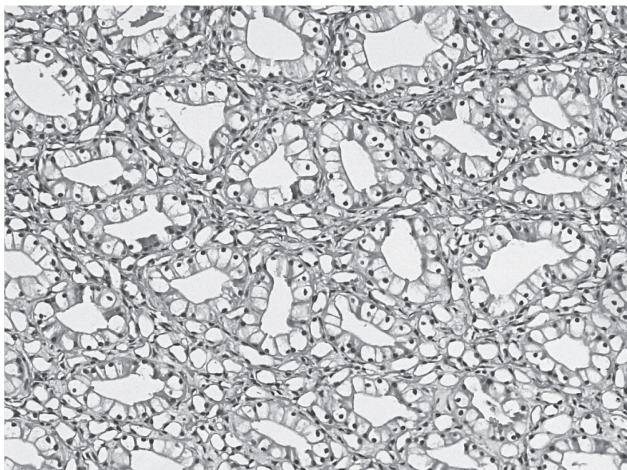


Рис. 1. Селективное расширение просветов проксимальных канальцев контралатеральной почки с развитием гидропической дистрофии и острым набуханием эпителиоцитов на седьмые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

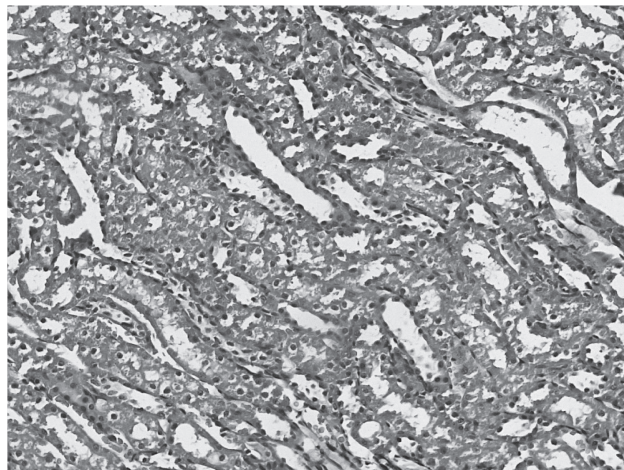


Рис.2. Проксимальные канальцы контралатеральной почки с признаками гидропической и гиалиново-капельной дистрофии на седьмые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

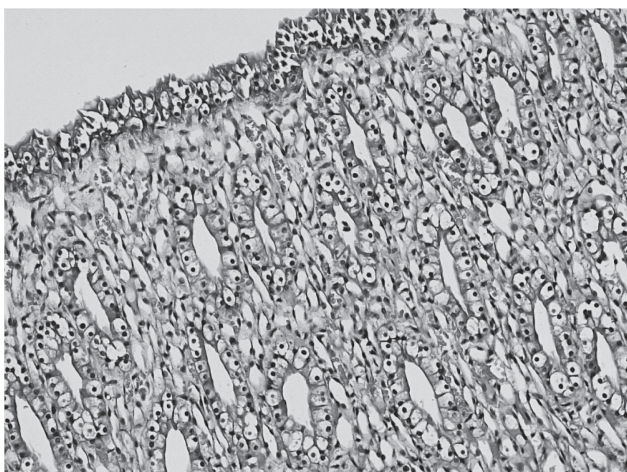


Рис. 3. Очаги скопления фибробластов среди отеочной, пропитанной белками стромы контралатеральной почки на четырнадцатые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

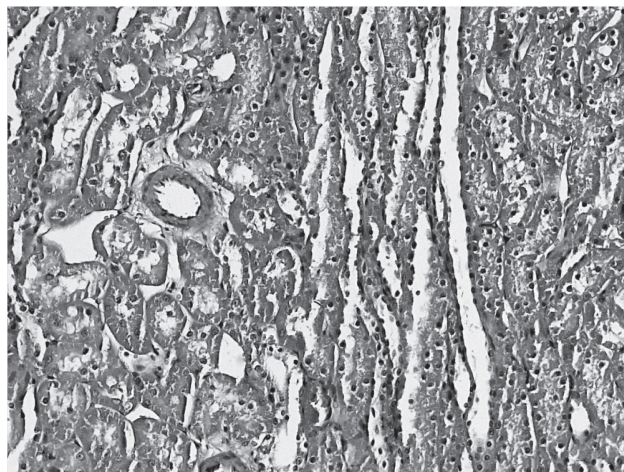


Рис. 4. Эпителий проксимальных канальцев контралатеральной почки, сохранивший признаки гиалиново-капельной белковой дистрофии с очагами коагуляционного некроза отдельных клеток на четырнадцатые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

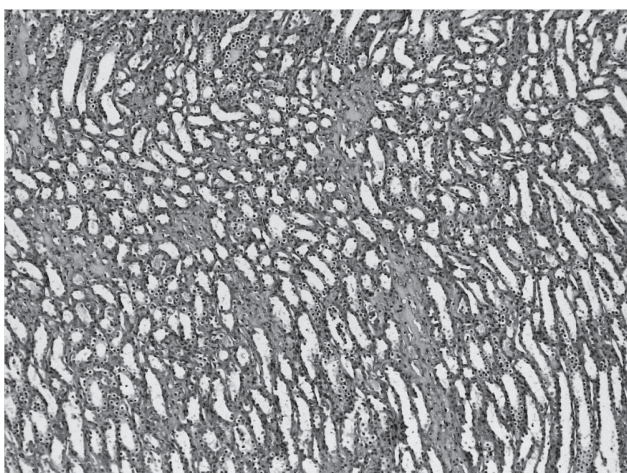


Рис. 5. Очаги сетчатого фиброза в мозговом веществе почечной паренхимы контралатеральной почки с неравномерным сдавлением отдельных канальцевых структур на четырнадцатые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 100.

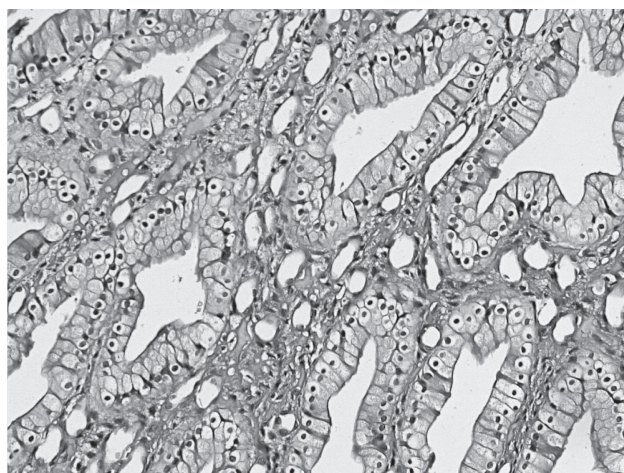


Рис. 6. Эпителий дистальных канальцев контралатеральной почки с признаками гидропической дистрофии и регенерации клеток на двадцать первые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

Спустя 14 дней от начала развития обструктивной уропатии сохранялась выраженная гидропическая дистрофия эпителия петли Генле, собирательных трубочек с вакуолизацией цитоплазмы. Характерно, что под эпителием лоханок и чашечек отмечались очаги из скоплений фибробластов среди отечной, пропитанной белками, стромы (рис. 3). Эпителий проксимальных канальцев сохранял признаки гиалиново-капельной белковой дистрофии с очагами коагуляционного некроза отдельных клеток (рис. 4). При этом сосуды артериолярного типа и капилляры клубочков имели признаки отека, набухания стенок. Обращало внимание развитие сетчатого фиброза в мозговом веществе почечной паренхимы с неравномерным сдавливанием отдельных канальцевых структур (рис. 5).

Через три недели от начала эксперимента в мозговом веществе контралатеральной почки между собирательными канальцами отмечалось развитие рыхлой соединительной ткани, богатой новообразованными тонкостенными сосудами капиллярного типа. Эндотелий капилляров был представлен крупными светлыми элементами и содержал гиперхромные ядра, что указывало на явления его повышенной пролиферативной активности. Эпителий дистальных канальцев имел признаки гидропической дистрофии и регенерации клеток (рис. 6). Хорошо визуализировалась щеточная каемка в эпителиоцитах дистальных канальцев, цитоплазма клеток имела сетчатый вид со скоплением белковых гранул (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, динамическое морфологическое исследование контралатеральной почки при обструктивной уропатии выявило ряд характерных структурных изменений канальцевого аппарата и межпочечного вещества. Если в первые 7 дней развития обструкции преобладали дистрофические изменения, обусловленные нарушением водно-электролитного, белкового обмена (гиалиново-капельная, гидропическая дистрофия канальцевого аппарата), то спустя 14–21 сут происходили изменения уже и в строме почечной ткани. Особо следует отметить возникновение в эти сроки так называемого сетчатого фиброза, локализующегося между отдельными канальцевыми структурами мозгового вещества почки, с последующим развитием в нем неоангиогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что описанные морфофункциональные закономерности изменений контралате-

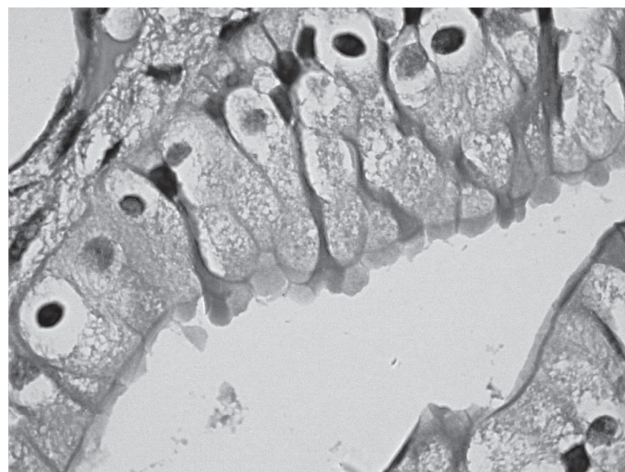


Рис. 7. Щеточная каемка в эпителиоцитах дистальных канальцев контралатеральной почки на двадцать первые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 1000.

ральной почки при экспериментальной обструктивной уропатии позволят получить представление не только о степени выраженности водно-электролитных расстройств, но и о сроках раннего развития фиброза и неоангиогенеза почечной паренхимы (на 14–21-е сут), что следует учитывать при выборе тактики лечения таких больных.

Источник финансирования: исследование выполнено на базе и средств ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Peters CA, Gaertner RC, Carr MC, Mandell J. Fetal compensatory renal growth due to unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1993 Aug; 150 (2 Pt 2): 597-600. PMID: 7686988
2. Kairemo KJ, Taari K, Salo JO et al. Renal function remains after unilateral total and contralateral partial nephrectomy: an experimental study in pigs using 99mTc-DTPA. *Urol Res* 1996; 24 (3):161-166. doi:10.1007/BF00304079
3. Springer A, Kratochwill K, Bergmeister H et al. A fetal sheep model for studying compensatory mechanisms in the healthy contralateral kidney after unilateral ureteral obstruction. *J Pediatr Urol* 2015 Dec; 11(6): 352.e1-7. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.04.041
4. Sergio M, Galarreta CI, Thornhill BA et al. The Fate of Nephrons in Congenital Obstructive Nephropathy: Adult Recovery is Limited by Nephron Number Despite Early Release of Obstruction. *J Urol* 2015 Nov; 194(5): 1463-1472. doi:10.1016/j.juro.2015.04.078
5. Schmiedt CW, Brainard BM, Hinson W et al. Unilateral Renal Ischemia as a Model of Acute Kidney Injury and Renal Fibrosis in Cats. *Vet Pathol* 2016 Jan; 53(1): 87-101. doi: 10.1177/0300985815600500
6. Choi KH, Yoon YE, Kim KH, Han WK. Contralateral kidney volume change as a consequence of ipsilateral parenchymal atrophy promotes overall renal function recovery after partial nephrectomy. *Int Urol Nephrol* 2015 Jan; 47(1): 25-32. doi: 10.1007/s11255-014-0847-2
7. Choi SY, Yoo S, You D et al. Adaptive functional change of the contralateral kidney after partial nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 Apr; Vol. no. doi: 10.1152/ajprenal.00058.2017
8. Бородин ЮИ, Анохин СИ, Горчаков ВН. Сочетанные морфологические изменения почки и регионального лимфатического узла при экспериментальной почечной недостаточности.

Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2012; 10(1):12-18 [Borodin YU, Anokhin SI, Gorchakov VN. Combined morphological changes in the kidney and regional lymph node in experimental renal failure. *Bulletin of NSU. Series: Biology, clinical medicine.* 2012; 10 (1): 12-18].

9. Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, Chevalier RL. Compensatory renal growth due to neonatal ureteral obstruction: implications for clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2006 Mar; 21(3) : 368-375. doi: 10.1007/s00467-005-2119-y

10. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T et al. Change in contralateral renal parenchymal volume 1 week after unilateral nephrectomy. *Urology* 2009 Sep; 74(3): 708-712. doi: 10.1016/j.urology.2008.11.008

11. Босин ВЮ, Солошенко ВН. Функциональное состояние контралатеральной почки при пиелонефрите. *Урология и нефрология* 1987; 5: 56-60 [Bossin VY, Soloshenko VN. Functional state of the contralateral kidney with pyelonephritis. *Urology and nephrology.* 1987; 5: 56-60]

12. Giamarellos-Bourboulis EJ, Adamis T, Laoutaris G et al. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48 (1): 93-99. doi: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004

Сведения об авторах:

Акименко Марина Анатольевна

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и генетики. Тел.: 8 (928) 187-79-84, E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Marina A. Akimenko

Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Medical Bi-

ology and Genetics. Phone: 8(928) 1877984, E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Тодоров Сергей Сергеевич, д-р мед. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, руководитель морфологического отдела и отдела молекулярно-биологических и оптических методов исследования. Тел.: 8 (918) 508-37-89, E-mail: sertodorov@gmail.com

Sergey S. Todorov M.D., PhD, DMedSci

Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, head of the morphological department and department of molecular biological and optical methods of research. Phone: 8 (918) 5083789, E-mail: sertodorov@gmail.com

Колмакова Татьяна Сергеевна, д-р биол. наук

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и генетики. Тел.: 8 (903) 470-28-63, E-mail: tat_kolmakova@mail.ru

Associate professor Tatiana S. Kolmakova PhD, DBiolSci

Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Medical Biology and Genetics, head. Phone: 8 (903) 470-28-63, E-mail: tat_kolmakova@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.02.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.61-008.64-036.12 -06 : 611.73-007.23
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-85-86

К 80-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА Г.Д. ШОСТКИ TO THE 80TH ANNIVERSARY OF PROFESSOR G.D. SHOSTKA

Георгий Дмитриевич Шостка родился в августе 1937 года в крестьянской семье.

После окончания 9 классов поступил в Одесское военно-морское медицинское училище подводного плавания и далее до 1959 года служил на флоте. С 1959 года его жизнь и работа неразрывно связаны с городом на Неве. Успешная учеба в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П. Павлова (1-й ЛМИ), который окончен с отличием, затем клиническая ординатура на кафедре пропедевтики внутренних болезней. С 1967 г. после окончания клинической ординатуры был пройден путь от ассистента до профессора кафедры. В это время в сферу научных интересов входят вопросы эритропоэза, нефрологии, гемодиализа, экстракорпоральной детоксикации и радиологии. Как результат синтеза этих направлений – успешная защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук («О функциональной активности ядерных эритроидных клеток при железодефицитных анемиях», 1970 г.) и доктора медицинских наук («Метаболизм железа и эритропоэз в терминальной стадии заболевания почек», 1981 г.), публикуются монографии «Молекулярно-генетические аспекты эритропоэза» (1973 г.), «Эритрон и почка» (1985 г.).

С 1995 по 2003 г. Георгий Дмитриевич руководит кафедрой медико-социальной экспертизы при внутренних болезнях в Санкт-Петербургском институте усовершенствования врачей-экспертов. Эти годы характеризуются развитием новой концепции ограничений жизнедеятельности и здоровья. Важным результатом явилось появление в 2001 г. по эгидой ВОЗ русскоязычной версии «Международной классификация функционирования ограничений жизнедеятельности и здоро-



вья» (МКФ), где он выступает в качестве координатора перевода и адаптации.

С 2003 г. Георгий Дмитриевич – руководитель Городского нефрологического центра. Это время появления и внедрения концепции хронической болезни почек, расширения контингента больных, получающих диализную помощь, повышения социальной нагрузки в работе нефродиспансера и отборочной комиссии. Происходит существенный пересмотр принципов работы нефролога в новых условиях и, как продолжение традиций ленин-

градской нефрологической школы, новая модель служит образцом для внедрения в других регионах.

По сей день, несмотря на солидные годы, Георгий Дмитриевич ведет активную клиническую, научную и педагогическую работу, совмещая работу в Городском нефрологическом центре и на кафедре внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Он продолжает делиться ценным клиническим и научным опытом в многочисленных публикациях, общее число которых превышает 260, а последняя опубликованная монография посвящена водно-электролитному

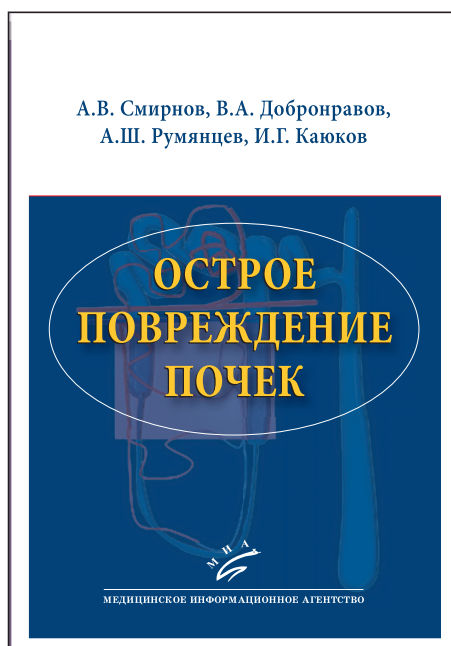
обмену («Нарушения водно-солевого обмена. Руководство для врачей», 2015 г.).

От лица его многочисленных учеников, коллег и друзей мы поздравляем Георгия Дмитриевича с юбилеем, желаем творческого долголетия и здоровья.

Сотрудники кафедры внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

Сотрудники Санкт-Петербургского городского нефрологического центра

Поступила в редакцию: 14.08.17
Принята в печать: 04.09.17



Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз.....	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

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 неолитургических 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. 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 progressirovaniya 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: полугодовая подписка – **45860**; годовая подписка – **47959**.

	Абонемент на газету журнал	47959	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда почтовый индекс адрес											
Кому фамилия, инициалы												

	Доставочная на газету журнал	47959	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов										
	на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда почтовый индекс адрес												
Кому фамилия, инициалы												
Телефон:												

	Абонемент на газету журнал	45860	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда почтовый индекс адрес											
Кому фамилия, инициалы												

	Доставочная на газету журнал	45860	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов										
	на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Куда почтовый индекс адрес												
Кому фамилия, инициалы												
Телефон:												

