

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2018*  
*World Kidney Day*

*ИНФОРМАЦИЯ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ РОССИИ*  
*Russian Association of nephrologists information*

*НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕРЕМЕННОСТИ*  
*Nephrological aspects of pregnancy*

*ЭКТОПИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ПРИ ХБП*  
*Ectopic calcification in CKD*

*САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН ПРИ ХБП*  
*Sacubitril/valsartan in CKD*

*ПОЧКИ ПРИ САРКОИДОЗЕ У ЖЕНЩИН*  
*Kidneys with sarcoidosis in women*

*БОЛЕЗНЬ ДЕНТА*  
*Dent's disease*

*БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ*  
*Asymptomatic bacteriuria in pregnancy*

2

2018 **ТОМ 22**  
**VOL. 22**

# НЕФРОЛОГИЯ

# NEPHROLOGY

---

*Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2015 года)».*

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

*«Nephrology» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD) dissertations should be published (01.12.2015 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia*

---

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

# NEPHROLOGY

## SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY" MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED (07.12.2015 YEAR)

### EDITOR-IN-CHIEF

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

### VICE EDITORS

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

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

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

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

### EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

Prof. A.V. Vatazin, 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 • 2018

**Volume 22 • № 2 • 2018**

# НЕФРОЛОГИЯ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 07.12.2015 ГОДА)».

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Х. Аль-Шукри – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии») (Санкт-Петербург), А.Л. Арьев – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы гериатрической нефрологии») (Санкт-Петербург), С.Ф. Багненко – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Санкт-Петербург), М.М. Батюшин – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России) (Ростов-на-Дону), И.Н. Бобкова – доктор медицинских наук профессор (Москва), А.В. Ватазин – 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 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. Шугтов – доктор медицинских наук профессор (Ульяновск), В.Л. Эмануэль – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), О.Д. Ягмуров – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург).

### Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук профессор И.Н. Бобкова

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

### ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; И.В. Зимин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор исторических наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ф. Ямпольский (Краснодар, Россия) – доктор медицинских наук профессор

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

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ***Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

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

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

*Подписные индексы:*

- 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 01.02.2018. Подписан в печать 16.02.2018.  
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, 2018

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.



## Онлайн-семинары по нефрологии на Образовательном портале <http://obr.spb.ru>

Тема семинара	Преподаватель	Даты и время трансляции
Основные симптомы болезней почек и их клинический анализ	В.А. Добронравов, д-р мед. наук, профессор	12 апреля, 20:00–22:00
Дефицит витамина D: механизмы развития, клинические проявления, диагностика и контроль лечения	В.В. Дорофейков, д-р мед. наук	19 апреля, 20:00–22:00
Практика лечения хронической болезни почек	В.А. Добронравов, д-р мед. наук, профессор	25 апреля, 20:00–22:00
Кистозные болезни почек	В.А. Добронравов, д-р мед. наук, профессор	10 мая, 22:00–22:00
Тромботические микроангиопатии	В.А. Добронравов, д-р мед. наук, профессор	17 мая, 22:00–22:00
Диагностика и лечение вторичного гиперпаратиреоза	И.В. Слепцов, д-р мед. наук	31 мая, 22:00–22:00
Ишемическая болезнь почек и вазоренальная гипертензия	В.А. Добронравов, д-р мед. наук, профессор	5 июня, 22:00–22:00

Участие бесплатное.

Заявки на аккредитацию онлайн-семинаров в системе НМО направлены в Комиссию по оценке соответствия образовательных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования установленным требованиям.

### Как принять участие в онлайн-семинаре

Зайдите на сайт [obr.spb.ru](http://obr.spb.ru), выберите интересный вам онлайн-семинар, введите свой адрес электронной почты и пройдите регистрацию, заполнив поля анкеты.

В результате регистрации у Вас появится Личный кабинет.

**ВАЖНО!** Запомните свой пароль от Личного кабинета и никому его не сообщайте.

После регистрации на онлайн-семинар на вашу электронную почту и мобильный телефон будут приходить напоминания.

Для участия в онлайн-семинаре в назначенное время войдите в свой Личный кабинет.

В дальнейшем для регистрации на любой онлайн-семинар Вам достаточно нажать кнопку «Участвовать» в списке запланированных мероприятий в Личном кабинете.



**УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2018 ГОД****КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА  
ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава РФ**

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	15.01.18 – 10.02.18	15	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	15.01.18 – 10.03.18	10	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	15.01.18 – 21.04.18	6	504 часа
4	01491-2016 «Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии»	НМО	Нефрологи. терапевты. врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	15.01.18 – 20.01.18	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	12.03.18 – 07.04.18	15	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	12.03.18 – 05.05.18	10	288 часов
7	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	12.03.18 – 16.06.18	6	504 часа
8	01498-2016 «Диагностика, клиника и лечение негломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрологи. терапевты. врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	02.04.18 – 07.04.18	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
9	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	14.05.18 – 09.06.18	12	144 часа
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	10.09.18 – 06.10.18	14	144 часа
11	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	10.09.18 – 03.11.18	10	288 часов
12	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	10.09.18 – 15.12.18	6	504 часа
13	01494-2016 «Диагностика, клиника и лечение гломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрологи. терапевты. врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	24.09.18 – 29.09.18	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 16	36 часов
14	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	06.11.18 – 03.12.18	12	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есяян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены. Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ***Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 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](mailto: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 «Почта России» <https://podpiska.pochta.ru/>:**

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

<b>ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ</b>		<b>WORLD KIDNEY DAY</b>	
ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ ФОРУМА	11	WELCOME TO THE PARTICIPANTS OF THE FORUM	
<b>ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ</b>		<b>LEADING ARTICLE</b>	
ДЖИОРДЖИНА Б. ПИККОЛИ, МОНА АЛЬРУХАМИ, ЖИ-ХОНГ ЛИУ, ЕЛЕНА ЗАХАРОВА, АДЕРА ЛЕВИН Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного Дня почки и Международного женского дня	12	GIORGINA B. PICCOLI, MONA ALRUKHAIMI, ZHI-HONG LIU, ELENA ZAKHAROVA, ADEERA LEVIN What we do and do not know about women and kidney diseases; questions unanswered and answers unquestioned: reflection on World Kidney Day and International woman's day	
<b>ИНФОРМАЦИЯ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ РОССИИ</b>		<b>RUSSIAN ASSOCIATION OF NEPHROLOGISTS INFORMATION</b>	
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ Врач-нефролог	26	PROFESSIONAL STANDARD The nephrologist	
<b>ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ</b>		<b>REVIEWS AND LECTURES</b>	
МЕРКУШЕВА Л.И., КОЗЛОВСКАЯ Н.Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы)	30	MERKUSHEVA L.I., KOZLOVSKAYA N.L. Renal injury in preeclampsia: the view of nephrologist (literature review)	
ПРОКОПЕНКО Е.И. Острое повреждение почек и беременность	39	PROKOPENKO E.I. Acute kidney injury and pregnancy	
ЕГШАТЯН Л.В., МОКРЫШЕВА Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 2. Методы диагностики и эффективность терапии	50	EGSHATYAN L.V., MOKRYSHEVA N.G. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 2. The methods of diagnostics and the effectiveness of therapy	
КУЗЬМИН О.Б., ЖЕЖА В.В., БЕЛЯНИН В.В., ЛАНДАРЬ Л.Н. Лекарственная терапия больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для двойного ингибитора непрализина и АТ <sub>1</sub> -ангиотензиновых рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан)?	59	KUZMIN O.B., ZHEZHA V.V., BELAYNIN V.V., LANDAR L.N. Drug therapy for patients with chronic kidney disease: is there a place for double neprilysin and AT <sub>1</sub> -angiotensin receptor inhibitor LCZ696 (sacubitril/valsartan)?	
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования</b>		<b>ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations</b>	
ЛЕБЕДЕВА М.В., ШОЛОМОВА В.И., БЕКЕТОВ В.Д., СТРИЖАКОВ Л.А., ТАРАНОВА М.В., БРОВКО М.Ю., СЕРОВА А.Г. Развитие хронической болезни почек у женщин, страдающих хроническим саркоидозом	68	LEBEDEVA M.V., SHOLOMOVA V.I., BEKETOV V.D., STRIZHAKOV L.A., TARANOVA M.V., BROVKO M.Yu., SEROVA A.G. Development of chronic kidney disease in women with chronic sarcoidosis	

<p>ПРИХОДИНА Л.С., ПАПИЖ С.В., БАШИРОВА З.Р., ЛЮДВИГ М. Являются ли мамы мальчиков с болезнью Дента бессимптомными носителями X-сцепленной тубулопатии?</p>	74	<p>PRIKHODINA L.S., PAPIZH S.V., BASHIROVA Z.R., LUDWIG M. Are mothers of boys with Dent's disease asymptomatic carriers for X-linked tubular disorder?</p>
<p><b>ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ</b></p>		<p><b>PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY</b></p>
<p>ГОРДОВСКАЯ Н.Б., КОРОТЧАЕВА Ю.В. Инфекция мочевыводящих путей у беременных – фокус на бессимптомную бактериурию</p>	81	<p>GORDOVSKAYA N.B., KOROTCHAEVA Y.V. Urinary tract infection in pregnant women – focus on asymptomatic bacteriuria</p>
<p><b>СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ</b></p>		<p><b>PRACTICAL NOTES</b></p>
<p>ПАПИЖ С.В., БАШИРОВА З.Р. Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (клиническое наблюдение)</p>	88	<p>PAPIZH S.V., BASHIROVA Z.R. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria (case report)</p>
<p><b>НЕКРОЛОГ</b></p>		<p><b>OBITARY</b></p>
<p>Академик РАН профессор Николай Алексеевич Мухин (4.12.1936 г. – 28.01.2018 г.)</p>	97	<p>Academician of the RAS Professor Nikolay Alekseevich Mukhin (4.12.1936 г. – 28.01.2018 г.)</p>
<p>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</p>	101	<p>GUIDELINES FOR AUTHORS</p>



Е.М. Шилов



О.Н. Котенко

---

### Дорогие друзья и коллеги!

---

В этом году 6 марта сообщество нефрологов Российской Федерации совместно с представителями смежных специальностей и общественных организаций пациентов проводит Общероссийский общественный Форум, посвященный Всемирному дню почки (ВДП). Удивительное совпадение традиционной даты ВДП (второй четверг марта) и его девиза «Почки и женское здоровье» с Международным женским днем 8 марта придает событию особое символическое значение, что отметили авторы передовой статьи, размещенной во всех крупных нефрологических журналах (русскоязычный вариант открывает этот специальный выпуск). Организаторами Форума помимо Общероссийской «Ассоциации нефрологов» выступила «Столичная ассоциация нефрологов» (председатель О.Н. Котенко).

Центральным мероприятием Форума станут пленарное заседание и научно образовательная часть, которые пройдут на базе крупнейшей московской городской клинической больницы № 7 имени С.С. Юдина. Будут рассмотрены вопросы костно-минеральных нарушений у женщин с ХБП, почечной патологии у беременных (гестационный пиелонефрит, преэклампсия, тромботические микроангиопатии), возможности успешных родов и снижения материнской смертности у женщин на диализе и после трансплантации почки.

От имени оргкомитета желаем всем участникам Форума плодотворной работы и принятия решений, которые будут способствовать снижению числа почечных проблем у нашей прекрасной половины человечества.

© Д.Б.Пикколи, М.Альрухами, Жи-Хонг Лиу, Е.Захарова, А.Левин, 2018  
 УДК 616.61-055.2  
 doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-12-25

*Джиорджина Б. Пикколи<sup>1,2</sup>, Мона Альрухами<sup>3</sup>, Жи-Хонг Лиу<sup>4</sup>,  
 Елена Захарова<sup>5,6,7</sup>, Адера Левин<sup>8,\*\*</sup>*

## ЧТО МЫ ЗНАЕМ И ЧЕГО НЕ ЗНАЕМ О ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН; ВОПРОСЫ БЕЗ ОТВЕТОВ И ОТВЕТЫ НА НЕЗАДАННЫЕ ВОПРОСЫ: РАЗМЫШЛЕНИЯ ПО ПОВОДУ ВСЕМИРНОГО ДНЯ ПОЧКИ И МЕЖДУНАРОДНОГО ЖЕНСКОГО ДНЯ

От имени организационного комитета Всемирного Дня Почки\*

<sup>1</sup>Отдел клинических и биологических наук, Туринский университет, Италия; <sup>2</sup>отделение нефрологии, Госпитальный центр Ле-Ман, Ле-Ман, Франция; <sup>3</sup>отдел медицины, Медицинский колледж Дубай, Дубай, Объединенные Арабские Эмираты; <sup>4</sup>Национальный центр клинических исследований заболеваний почек, госпиталь Джинлинг, Медицинская школа Нанкинского университета, Нанкин, Китай; <sup>5</sup>отделение нефрологии, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва, Российская Федерация; <sup>6</sup>кафедра нефрологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация; <sup>7</sup>кафедра нефрологии, Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Российская Федерация; <sup>8</sup>отдел медицины, отделение нефрологии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада

*Giorgina B. Piccoli<sup>1,2</sup>, Mona Alrukhaimi<sup>3</sup>, Zhi-Hong Liu<sup>4</sup>,  
 Elena Zakharova<sup>5,6,7</sup>, Adeera Levin<sup>8,\*\*</sup>*

## WHAT WE DO AND DO NOT KNOW ABOUT WOMEN AND KIDNEY DISEASES; QUESTIONS UNANSWERED AND ANSWERS UNQUESTIONED: REFLECTION ON WORLD KIDNEY DAY AND INTERNATIONAL WOMAN'S DAY

On behalf of the World Kidney Day Steering Committee\*

<sup>1</sup>Department of Clinical and Biological Sciences, University of Torino, Italy; <sup>2</sup>Nephrology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France; <sup>3</sup>Department of Medicine, Dubai Medical College, Dubai, United Arab Emirates; <sup>4</sup>National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China; <sup>5</sup>Nephrology, Moscow City Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation; <sup>6</sup>Nephrology, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation; <sup>7</sup>Nephrology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; <sup>8</sup>Department of Medicine, Division of Nephrology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

### РЕФЕРАТ

Около 10% взрослого населения планеты страдают хронической болезнью почек, которая входит в список 20 основных причин смерти во всем мире и ведет к пагубным последствиям как для самих пациентов, так и для членов их семей. Всемирный День Почки в 2018 году совпадает с Международным женским днем, что дает нам повод задуматься об особой важности состояния здоровья женщин, и в особенности о «почечном здоровье», для ныне живущей популяции и для будущих поколений. Нам представляется не только уникальная возможность узнать как можно больше об особенностях заболеваний почек у женщин, но и шире использовать полученные знания. Женщины, девушки и девочки в целом составляют примерно 50% населения мира и вносят огромный вклад в жизнь общества, не говоря уже о важнейшей роли в семейной жизни. Вместе с тем, гендерные различия в доступе к образованию, медицинской помощи и участию в клинических исследованиях все еще существуют практически повсеместно. Беременность, представляющая особую нагрузку на организм женщины, и нередко оказывающаяся поводом для выявления уже суще-

\*Члены организационного комитета Всемирного Дня Почки: Филип Кам Тао Ли, Гиермо Гарсиа-Гарсиа, Мохамед Венджамен-Гариби, Камьяр Калантар-Заде, Чарльз Кернан, Лата Кумарасвами, Джиорджина Барбара Пикколи, Гамаль Саади, Луиза Фокс, Елена Захарова и Шарон Андреоли.

\*Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Mohammed Benghanem-Gharbi, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Giorgina Barbara Piccoli, Gamal Saadi, Louise Fox, Elena Zakharova, and Sharon Andreoli.

\*\*Левин А. Отдел медицины, отделение нефрологии, Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Британская Колумбия, Канада. E-mail: alevin@providencehealth.bc.ca

\*\*А. Левин, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada. Email: alevin@providencehealth.bc.ca

ствующих заболевания почек, может также приводить к манифестации острых и хронических почечных заболеваний, которые, в свою очередь, могут сказываться на потомстве – в том числе и на состоянии почек. Многие аутоиммунные и другие заболевания чаще развиваются у женщин, чем у мужчин, и неблагоприятно сказываются на способности к деторождению и на состоянии плода. Осложнения диализа у женщин отличаются от осложнений у мужчин и, кроме того, женщины с большей вероятностью оказываются донорами, нежели реципиентами почечного трансплантата. В этой передовой статье мы сконцентрировали внимание на том, что мы знаем и чего мы не знаем о «почечном здоровье» и заболеваниях почек у женщин, и на том, что мы можем и должны узнать в будущем для улучшения исходов заболеваний почек во всем мире.

**Ключевые слова:** женщины, доступ к медицинской помощи, здоровье почек, острые и хронические заболевания почек, неравенство

#### ABSTRACT

Chronic Kidney Disease affects approximately 10% of the world's adult population: it is within the top 20 causes of death worldwide, and its impact on patients and their families can be devastating. World Kidney Day and International Women's Day in 2018 coincide, thus offering an opportunity to reflect on the importance of women's health and specifically their kidney health, on the community, and the next generations, as well as to strive to be more curious about the unique aspects of kidney disease in women so that we may apply those learnings more broadly. Girls and women, who make up approximately 50% of the world's population, are important contributors to society and their families. Gender differences continue to exist around the world in access to education, medical care, and participation in clinical studies. Pregnancy is a unique state for women, offering an opportunity for diagnosis of kidney disease, but also a state where acute and chronic kidney diseases may manifest, and which may impact future generations with respect to kidney health. There are various autoimmune and other conditions that are more likely to impact women with profound consequences for child bearing, and on the fetus. Women have different complications on dialysis than men, and are more likely to be donors than recipients of kidney transplants. In this editorial, we focus on what we do and do not know about women, kidney health, and kidney disease, and what we might learn in the future to improve outcomes worldwide.

**Keywords:** women, access to care, kidney health, acute and chronic kidney disease, inequities

#### ВВЕДЕНИЕ

Около 10% взрослого населения планеты страдают хронической болезнью почек (ХБП), которая входит в список 20 основных причин смерти во всем мире [1] и ведет к пагубным последствиям как для самих пациентов, так и для членов их семей. Всемирный День Почек в 2018 году совпадает с Международным женским днем, что дает нам повод задуматься об особой важности состояния здоровья женщин, и в особенности о «почечном здоровье», для ныне живущей популяции и для будущих поколений. Нам представляется не только уникальная возможность узнать как можно больше об особенностях заболеваний почек у женщин, но и шире использовать полученные знания.

Женщины, девушки и девочки в целом составляют примерно 50% населения мира и вносят огромный вклад в жизнь общества, не говоря уже о важнейшей роли в семейной жизни. И дело не только в вынашивании, рождении, вскармливании и воспитании детей, но и в заботе о здоровье семьи и общества в целом. Женщины в XXI веке продолжают стремиться к равенству в бизнесе, коммерции и профессиональных начинаниях, зачастую сталкиваясь с отсутствием равенства во многих областях. В различных странах по всему миру доступ к образованию и здравоохранению не одинаков для мужчин и женщин;

женщины недостаточно представлены во многих клинических исследованиях, что ограничивает доказательную базу, на основании которой формируются рекомендации по улучшению исходов (рис. 1).

В этой передовой статье мы сконцентрировали внимание на том, что мы знаем и чего мы не знаем о «почечном здоровье» и заболеваниях почек у женщин, и на том, что мы можем и должны узнать в будущем для улучшения исходов заболеваний почек для всех людей во всем мире.

#### Что мы знаем и чего мы не знаем

Беременность создает особую нагрузку на организм женщины и является ведущей причиной острого повреждения почек (ОПП) у женщин детородного возраста; ОПП и преэклампсия (ПЭ) могут приводить к последующему развитию ХБП, но степень реально существующего риска не вполне ясна [2–5]. В свою очередь ХБП, даже на ранних стадиях, оказывает негативное влияние на течение беременности [6, 7]. Риск повышения скорости прогрессирования ХБП создает серьезные этические проблемы, касающиеся наступления и пролонгирования беременности [6–8]. Мы знаем, что ПЭ повышает вероятность развития артериальной гипертензии и ХБП в отдаленном периоде, но мы не знаем, могут ли наблюдение и ренопротективные методы затормозить прогрес-



Рис. 1. Половые различия в континууме ХБП.

СКВ – системная красная волчанка; РА – ревматоидный артрит; СС – системная склеродермия; ОПП – острое повреждение почек; ХБП – хроническая болезнь почек; АИ – аутоиммунный; АВФ – артериовенозная фистула; ГД – гемодиализ; ТП – трансплантация почки.

сирующую потерю функции почек, и если могут, то каким образом [9–12].

Мы знаем, что системные заболевания, такие как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и системная склеродермия (СС), чаще развиваются у женщин, чем у мужчин. Но мы не знаем, каков вклад этих состояний в прогрессирование до терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) у женщин.

Мы знаем, что в когортных исследованиях распространенность ХБП у женщин всегда меньше, и скорость прогрессирования в направлении тПН ниже, чем у мужчин [13–15]. Но мы не знаем, связано ли это с различиями в выявлении поражений почек, различиями в доступе к медицинской помощи или же с истинными различиями в тяжести процесса и заболеваемости, и если связано, то в какой степени.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ХБП выше, чем у женщин без ХБП [16], но все же ниже, чем у мужчин с такой же степенью повреждения почек. В когортах больных на гемодиализе отмечаются различия в типах сосудистого доступа у женщин и мужчин, что может быть связано с биологическими и системными факторами. В некоторых регионах имеются различия в использовании перитонеального диализа и гемодиализа у женщин и мужчин.

Мы знаем, что женщины с большей долей веро-

ятности отдадут почку для пересадки, чем получают ее. Но мы не знаем, связано ли это с различиями в заболеваемости ХБП у женщин по сравнению с мужчинами, с социокультурными факторами или же с другими причинами.

Мы знаем, что во многих регионах мира сохраняются гендерные различия в доступе к медицинской помощи, но у нас нет данных для непосредственной оценки этих различий, в особенности что касается беднейших стран и регионов.

#### **Беременность, преэклампсия, гипертензивные осложнения беременности и здоровье плода. Значение здоровья женщин для «почечного здоровья» в настоящем и будущем**

##### **Что мы знаем**

ПЭ является основной причиной ОПП и материнской смертности в развивающихся странах [2, 17]. Беременность – самая частая причиной ОПП у женщин детородного возраста [10, 18, 19]. Помимо ПЭ, различные заболевания и состояния могут приводить к развитию ОПП, ассоциированного с беременностью. Причины ОПП различаются в зависимости от региона: криминальный септический аборт – главная причина ОПП в странах, где легальные аборты запрещены, тогда как ПЭ, возникшая после искусственного оплодотворения, становится ведущей причиной ОПП в развитых странах [12, 20–22].

ПЭ и гипертензивные осложнения беременности составляют 3–10% от всех случаев беременности [2–3, 18]. При этой патологии поражение почек, являющихся основной мишенью, развивается вследствие нарушения баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами, ведущего к массивному эндотелиальному повреждению и развитию гипертензии и протеинурии. Заболеваемость ПЭ особенно высока в странах с низким и средним доходом (что возможно отражает наличие нераспознанных хронических заболеваний), пик заболеваемости приходится на начало и конец репродуктивного периода [12, 20–22].

Взаимоотношения между почками и плацентой с очевидностью носят двусторонний характер. Наличие ХБП является фактором риска развития ПЭ и гипертензивных осложнений беременности (рис. 2). Кроме того, ряд других факторов риска ПЭ (диабет, иммунные заболевания, фоновая гипертензия, ожирение и метаболический синдром) являются также и факторами риска развития ХБП. Поскольку при многих из упомянутых заболеваний возникает та или иная степень нарушения функции почек, это также является косвенным подтверждением роли почечной функции в развитии ПЭ. Современные определения ПЭ, основанные на новых ангиогенных–антиангиогенных маркерах, позволяют выявить различия между

«плацентарными» и «материнскими» причинами ПЭ [23, 24], что может играть важную роль для ведения пациенток во время беременности и после родоразрешения.

Известно, что имеются отдаленные последствия ПЭ для здоровья как матери, так и плода, их активно изучают, но до настоящего времени многое еще остается не известным и не изученным.

ПЭ представляет фактор риска развития ХБП и тХПН у матери [3–5]. Механизмы не вполне ясны, однако поскольку характерным признаком ПЭ является потеря подоцитов, предполагается значимая роль гломерулярного повреждения [25]. Ассоциированный с ПЭ эндотелиоз, наблюдаемый, однако, и при нормальной беременности, может предвещать гломерулосклероз; одновременно могут присутствовать также канальцевые и сосудистые повреждения [26, 27].

Помимо рисков для матери, ПЭ ассоциирована с внутриутробной и перинатальной смертностью, преждевременными родами и задержкой внутриутробного развития; последние два осложнения ведут к рождению «маловесных детей» [2, 3, 5]. Маловесные и недоношенные дети подвержены риску неврологического дефицита и постнатальных осложнений, в особенности сепсиса [28–32]. Эти риски могут быть особенно значимыми в странах с низким и средним доходом, поскольку



Рис. 2. Беременность и функция почек: сложные взаимодействия между двумя органами – почкой и плацентой. ПЭ – преэклампсия; ОПП – острое повреждение почек; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 1

**Неблагоприятные исходы беременности у пациенток с хронической болезнью почек и их потомства**

Событие	Определение	Основные проблемы
Материнская смерть	Смерть в период беременности или в течение 1 нед – 1 мес после родов	Наблюдается редко, поэтому не может быть оценена количественно, по крайней мере, в странах с высоким доходом, где в основном связана с тяжелыми осложнениями иммунных заболеваний (в первую очередь СКВ). Остается проблемой смерть от ОПП в странах с низким доходом, обусловлена потребностью в диализе и также не может быть оценена количественно
Прогрессирование ХБП	Снижение СКФ, повышение сКр, переход в другую стадию ХБП	Оценивается и рассчитывается по-разному, в том числе и в зависимости от акушерской практики (родоразрешение при ухудшении функции почек); составляет от 20 до 80% при далеко зашедшей ХБП. Возможно не ускоряется при ранних стадиях ХБП
Иммунологические обострения и СКВ у новорожденных	Обострение иммунных заболеваний во время беременности	Частота считается повышенной в период беременности, особенно при СКВ, что вероятно происходит за счет тех пациенток, кто вступает в беременность с активным заболеванием или свежим обострением. Нет общепризнанного определения «безопасной» зоны, но складывается впечатление, что при неактивном, хорошо контролируемом заболевании частота не повышена по сравнению с тщательно подобранным контролем (небеременные пациентки)
Отторжение трансплантата	Острое отторжение в период беременности	Также как при СКВ, частота эпизодов отторжения не повышена по сравнению с подобранными контрольными случаями; проблему могут представлять незапланированные беременности у пациенток с нестабильной функцией трансплантата
Выкидыш	Потеря плода на сроке менее 21–24 нед гестации	Частота может быть повышена при ХБП, но данных недостаточно. Проблему представляют иммунные заболевания (преимущественно, хотя не исключительно выкидыши связаны с присутствием ВПАК) и диабетическая нефропатия
Мертворождение	Рождение нежизнеспособного ребенка после 21–24 нед гестации	Вероятно, частота не повышена при ранних стадиях ХБП, может быть проблемой у пациенток на диализе; если мертворождение не связано с крайней степенью недоношенности, оно может быть обусловлено наличием СКВ, других иммунных заболеваний и диабетической нефропатии
Перинатальная смерть	Смерть в течение 1 нед – 1 мес после рождения	Обычно происходит вследствие крайней степени недоношенности, которая несет в себе риск респираторного дистресса, неонатального сепсиса и внутримозговых кровоизлияний
Рождение «маловесных» и «очень маловесных» детей	Масса тела ребенка при рождении <2500 – 1500 г соответственно	Необходим анализ в соответствии с гестационным возрастом (см. специальные таблицы)
Преждевременные роды, ранние преждевременные роды, крайне преждевременные роды	Роды на сроке до 37–34 или 28 нед гестации соответственно	Повышен риск преждевременных и ранних преждевременных родов при разных стадиях ХБП; ранние преждевременные роды могут представлять проблему при недиагностированной ХБП, ХБП с поздним обращением и ПЭ–ОПП (см. специальные таблицы)
МГВП (ВУЗР)	< 5-го или < 10-го центиля для гестационного возраста	Находятся в обратной зависимости от преждевременных родов; вероятно, имеется связь МГВП/ВУЗР с риском гипертензии, метаболического синдрома и ХБП во взрослом возрасте
Пороки развития	Любой порок развития	Частота пороков развития при ХБП не повышена, если матери не получали тератогенных препаратов (ММФ, ингибиторов mTog, ингибиторов АПФ, БРА); исключение составляют диабетическая нефропатия (связывают с диабетом) и наследственные заболевания, такие как ПКБП и рефлюкс-нефропатия; а также ВАПМП, которые могут быть обнаружены уже при рождении
Наследственные заболевания почек	Любая ХБП	Некоторые формы ХБП носят наследственный характер или характеризуются наследственной предрасположенностью; помимо ПКБП, рефлюкса и ВАПМП, генетическую основу имеют болезнь Альпорта, IgA-нефропатия, канальцевые дисфункции и митохондриальные болезни; они обычно проявляются во взрослом возрасте и недостаточно хорошо изучены
ХБП – гипертензия	Повышенный риск гипертензии и ХБП во взрослом возрасте	Позднее созревание нефронов ведет к уменьшению их количества у недоношенных детей; риск, вероятно, выше для МГВП и детей с ВУЗР по сравнению с недоношенными детьми нормального для гестационного возраста массы тела
Другие отдаленные последствия	Нарушения развития	В основном развиваются вследствие преждевременных родов – внутримозговые кровоизлияния и неонатальный сепсис не являются специфическими для ХБП, но угрожают всем преждевременно рожденным детям

Примечание. СКВ – системная красная волчанка; ОПП – острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; сКр – сывороточный креатинин; ХБП – хроническая болезнь почек; ВПАК – волчаночно-подобный антикоагулянт; ПЭ–ОПП – преэклампсия острое почечное повреждение; МГВП – маленький для гестационного возраста плод; ВУЗР – внутриутробная задержка развития; ММФ – микофенолата мофетил; mTog – механистическая мишень рапамицина; иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокатор рецептора ангиотензина II; ПКБП – поликистозная болезнь почек; ВАПМП – врожденные аномалии почек и мочевых путей; IgA – иммуноглобулин А.

выживаемость и бездефицитная выживаемость сильно зависят от возможности обеспечения интенсивной терапии и ухода в постнатальном периоде [20, 21]. Кроме того, «маловесные дети» имеют повышенный риск отдаленных последствий, таких как развитие диабета, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХБП во взрослом возрасте [33–37]. Поскольку развитие почек завершается в последнюю фазу беременности, задержка и недоразвитие почек с уменьшением количества нефронов, по-видимому, являются основной повышенной риска ХБП и гипертензии у недоношенных детей и детей с гипотрофией [33–37].

### **Беременность при хронической болезни почек, на диализе и после трансплантации**

#### **Что мы знаем**

##### *Хроническая болезнь почек*

ХБП является фактором риска неблагоприятных исходов беременности уже на ранних стадиях (табл. 1) [6, 38, 39]. Риск последовательно повышается от ХБП 1 стадии к ХБП 5 стадии и к тому же относительно более высок при гломерулярных заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях и диабетической нефропатии [6, 7, 38–41]. Исходы беременности у женщин, ставших донорами почки, позволяют предположить, что уменьшение массы почечной паренхимы ассоциировано с повышенным риском ПЭ и гипертензивных осложнений беременности [42, 43].

Фоновая гипертензия и протеинурия являются важными модуляторами рисков, связанных с беременностью, но не всех рисков в одинаковой степени. Мы знаем, что риск возникновения пороков развития не повышен по сравнению с общей популяцией (исключая, разумеется, наследственные заболевания, такие как рефлюкс-нефропатия, поликистозная болезнь почек или врожденные аномалии почек и мочевых путей); материнская смертность низка (в странах с высоким доходом); а вот частота преждевременных родов и рождения детей с гипотрофией действительно связана уже с 1 стадией ХБП и растет по мере ухудшения функции почек. Влияние беременности на прогрессирование ХБП не вполне ясно, поскольку дизайн, акушерская тактика и продолжительность наблюдения в проведенных исследованиях различались. В целом известно, что непосредственное и отдаленное снижение функции почек, ассоциированное с беременностью, несвойственно ранним стадиям ХБП, но по мере усугубления тяжести ХБП риск ее прогрессирования возрастает [6, 7, 38–41, 44–48].

Беременность может оказаться поводом для

выявления и установления диагноза ХБП. В странах с низкими или неравномерно распределенными ресурсами даже далеко зашедшая ХБП у женщин может оказаться выявленной лишь во время беременности. Последствия, связанные с началом диализа, могут порождать важные клинические и этические проблемы; в странах с высокими ресурсами и развитой пренатальной медицинской помощью диагностика ранних стадий ХБП дает возможность обеспечить более интенсивное лечение и наблюдение [49–51].

##### *Диализ и трансплантация*

При тПН репродуктивная способность снижена. Данные, полученные в Европе и Австралии, указывают, что между женщинами с трансплантированной почкой и общей популяцией имеется соотношение 1:10, такое же соотношение между женщинами на диализе и женщинами с трансплантированной почкой (вероятность забеременеть у женщин на диализе составляет 1:100 по отношению к общей популяции) [52, 53]. Тем не менее, первые единичные случаи успешной беременности на диализе описаны уже в 70-е годы, а в новом тысячелетии возможность беременности на диализе стала общепризнанной [8, 54, 55].

Имеются сообщения о более чем 1000 беременностей у женщин на диализе [55]. Наиболее важным достижением явилась демонстрация мощной взаимосвязи между интенсивностью (частотой и продолжительностью) диализных процедур и благополучными исходами беременности. Так, увеличение интенсивности диализа, вплоть до ежедневного, является в настоящее время стандартом оказания медицинской помощи беременным на диализе [8, 54]. Знание о возможности благоприятных исходов беременности на диализе как для женщин, так и для потомства, может повлиять на тактику предгравидарного консультирования в случаях далеко зашедшей ХБП.

Репродуктивная способность отчасти восстанавливается после трансплантации почки [56–60]. Однако даже в идеальной ситуации (нормальная функция трансплантата, отсутствие гипертензии и протеинурии, и как минимум 2 года после трансплантации без эпизодов отторжения) риск осложнений у женщин с трансплантированной почкой выше, чем в общей популяции. В целом, если исключено применение тератогенных препаратов (микофеноловой кислоты и рапамицина), исходы беременности после трансплантации почки обусловлены теми же факторами риска, что и при ХБП в целом (функция почек, гипертензия и протеинурия) [59].

Опыт ведения беременности у женщин со сниженной или почти полностью утраченной функцией трансплантата ограничен, и консультирование в таких случаях основывается преимущественно на индивидуальном опыте врача и косвенных доказательствах [61, 62]. Технологии искусственного оплодотворения в некоторых ситуациях приобретают все большую популярность, но исследования в этой области у женщин с ХБП немногочисленны; многоплодная беременность может представлять дополнительный риск при ХБП, причем как для женщин с заболеваниями собственных почек, так и для реципиенток почечного трансплантата.

### Аутоиммунные заболевания, женщины и заболевания почек

#### Что мы знаем

Аутоиммунные заболевания, такие как СКВ, РА и СС, поражают преимущественно женщин и характеризуются системным воспалением, приводящим к дисфункции органов-мишеней, в том числе и почек. Половые различия в заболеваемости и тяжести течения этих заболеваний являются следствием сложных взаимодействий множества гормональных, генетических и эпигенетических факторов (табл. 2). Аутоиммунные заболевания, в совокупности представляющие ведущую причину заболеваемости и смертности у взрослых женщин, тяжелым бременем ложатся на систему здравоохранения [63–65].

СКВ представляет собой аутоиммунное заболевание с вовлечением многих органов и тканей, поражающее около 5 млн людей по всему миру. Среди больных с СКВ преобладают женщины (соотношение женщин и мужчин 9:1) и лица неевропейского происхождения. Особенно значимо преобладание женщин на пике репродуктивного возраста – оно достигает в этот период 15:1. Биологическая основа этой предрасположенности активно изучается: одним из объяснений являются количество X-хромосом и генетические варианты X-хромосом [66–68]. Другим важным этиологическим фактором, по-видимому, может служить уро-

вень эстрогенов. Основное действие эстрогенов реализуется через транскрипционную активность рецепторов к эстрогену, тогда как у женщин с СКВ Т-клеточный рецепторный профиль этих рецепторов нарушен [69, 70]. Недавно была идентифицирована еще одна возможная причина СКВ – белок катепсин S, являющийся триггером иммунной атаки на здоровые клетки, особенно у женщин [71]. Многочисленные генетические маркеры, относящиеся к HLA-системе, могут быть основой предрасположенности к СКВ у лиц европейского, латиноамериканского и афро-американского происхождения [72]. Предрасположенность к СКВ в период беременности также носит многофакторный характер, одним из факторов является повышение экспрессии интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ). Повышенное количество ИФН- $\alpha$ , экспрессируемого плацентой, играет патогенетическую роль при СКВ, оказывая, с одной стороны, влияние на успешную плацентацию, а с другой стороны – увеличивая предрасположенность к СКВ [73]. Структурные и функциональные нарушения регуляторных Т-клеток (которые, по-видимому, обеспечивают модулирование толерантности материнского организма к антигенам плода) также могут вносить вклад в патологию беременности у женщин с СКВ [74]. Поражение почек при СКВ наблюдается примерно в половине случаев и включает как гломерулярные, так и интерстициальные, и сосудистые повреждения. Волчаночный нефрит является основным фактором риска заболеваемости и смертности при СКВ и, несмотря на применение мощных терапевтических вмешательств, по-прежнему ведет к значительному нарушению функции почек у множества больных [75]. Поражение почек вызывает особое беспокойство при консультировании женщин с СКВ, планирующих беременность. Предсуществующая почечная патология и снижение уровня С4 представляют высокий риск развития активного нефрита в период беременности [76]. Социоэкономические различия также оказывают влияние на состояние здоровья пациентов с СКВ. Бедность ассоциирована с

Таблица 2

### Половые различия заболеваемости и тяжести течения аутоиммунных заболеваний

Показатель	СКВ	РА	СС
Пик заболеваемости	Репродуктивный возраст	Перименопауза	После 50–60 лет
Соотношение женщин/мужчин	Пиковое 15:1	Пиковое 4:1	Пиковое 14:1
	Общее 9:1	После 60 лет 1:1	Общее 3:1
Влияние эстрогенов	Высокий уровень	Негативное	?
	Низкий уровень	?	Негативное

Примечание. СКВ – Системная красная волчанка; РА – ревматоидный артрит; СС – системная склеродермия.

большим количеством отдаленных последствий и повреждений, связанных с СКВ, и в 1,67 раза повышает вероятность развития клинически значимых последствий. Частота неблагоприятных исходов беременности при СКВ у черных женщин и женщин латиноамериканского происхождения вдвое выше по сравнению с белыми. У черных женщин социоэкономический статус оказался определяющим для исходов беременности, внося основной вклад в развитие неблагоприятных исходов [77, 78].

РА также поражает преимущественно женщин (соотношение женщин и мужчин 4:1) с пиком заболеваемости в возрасте 45–55 лет, что совпадает с перименопаузальным периодом. Эти данные позволяют предположить наличие взаимосвязи между дефицитом эстрогенов и началом заболевания. Соотношение женщин и мужчин в возрасте старше 60 лет составляет 1:1, что подразумевает роль изменения уровня половых гормонов в развитии РА; об этом же свидетельствует и хорошо известное смягчение симптоматики и даже развитие ремиссии РА в период беременности [79–81]. Поражение почек при РА наблюдается достаточно часто, носит многофакторный характер и является предиктором смертности. Риск развития ХБП у больных с РА превышает таковой в общей популяции. Развитие ХБП может быть результатом целого ряда длительно протекающих процессов, в том числе специфического поражения почек в рамках РА (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), хронического воспаления, нефротоксического воздействия применяемых лекарственных препаратов и наличия коморбидных состояний. Мощная ассоциация между активностью РА и АА амилоидозом повышает заболеваемость, амилоидоз является основной причиной тХПН у пациентов с РА и поражением почек. Необходимо отметить также, что некоторые пожизненно применяемые виды комбинированной фармакотерапии сами по себе обладают различными побочными эффектами в отношении почек [82–84].

Преобладает у женщин и СС (соотношение женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 14:1) с пиком заболеваемости на пятом и шестом десятилетиях жизни. Возможная роль эстрогенов в патогенезе СС опосредована через их стимулирующее воздействие на рецепторы трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 и тромбоцитарного фактора роста [85]. Васкулопатия является одним из ведущих проявлений СС, предполагается, что гипоестрогемия в постменопаузальном

периоде усиливает сосудистые изменения у женщин с СС [86]. При СС наблюдаются различные поражения почек, самым серьезным из которых является склеродермический почечный криз, протекающий с клиникой злокачественной артериальной гипертензии и острой почечной недостаточностью. Однако чаще наблюдается ишемическая нефропатия с альбуминурией, гипертензией и медленным прогрессированием ХБП [87]. Острая почечная недостаточность без гипертензии у пациентов с СС может быть обусловлена интерстициальным нефритом или сочетанием СС с АНЦА-ассоциированным васкулитом, в последнем случае исходы являются неблагоприятными [88–98].

### **Женщины, хроническая болезнь почек и доступ к заместительной почечной терапии**

#### **Что мы знаем**

Несмотря на то, что заместительная почечная терапия (ЗПТ), включая диализ и трансплантацию почки, является жизнеобеспечивающим методом лечения, не все пациенты получают ЗПТ. Доля больных с тПН, получающих ЗПТ, значительно различается между странами и регионами и сложным образом зависит от экономического состояния страны и от системы здравоохранения [90, 91]. Лишь 50% всех больных в мире, нуждающихся в ЗПТ, получают это лечение [92], а если рассматривать отдельно страны с низким и средним доходом, то эта доля оказывается еще меньше; почти на всей территории субэкваториальной Африки ЗПТ получают менее 2% пациентов с тПН [93]. Неравный доступ к ЗПТ вызывает особую озабоченность, поскольку во многих сообществах имеет место дискриминация женщин и девочек в отношении доступа к ЗПТ. Причины этой дискриминации коренятся главным образом в социокультурных факторах [94, 95].

#### *Гендерные различия в доступе к диализу*

Как минимум 2 млн 284 тыс людей могут преждевременно умереть из-за недостаточной доступности ЗПТ, причем различия в лечении особенно велики в странах с низким доходом. По самым скромным подсчетам в Азии и Африке 1 млн 907 тыс и 432,000 пациентов соответственно не получают ЗПТ. К 2030 г. оценочное количество больных на ЗПТ должно увеличиться более чем вдвое и достичь 5,439 миллионов (3,899–7,640 миллиона), наибольший прирост ожидается в Азии (с 0,968 миллиона до предполагаемых 2,162 миллиона [1,71–3,14 миллиона]) [92]. Эти циф-

ры получены в результате тщательного систематического анализа.

Данные, которые позволяли бы оценивать гендерные различия в лечении, немногочисленны. Исследования, проведенные в Африке, показали, что мужчины с большей вероятностью будут получать ЗПТ по сравнению с женщинами [96, 97]. В Японии лечение тПН у женщин осуществляется более чем вдвое реже, чем у мужчин (3,287 мужчин и 1,764 женщин на 1 миллион популяции, получающей лечение) [91]: никаких объяснений этим данным не представлено. В одном из исследований, проведенных в США, сообщается, что у женщин отношение шансов позднего начала диализа значительно выше, чем у мужчин – 1,70 [98]. Установлено, что осведомленность о наличии заболевания почек у женщин существенно ниже, чем у мужчин ( $2,9 \pm 1,6\%$  у женщин и  $17,9 \pm 5,9\%$  у мужчин), что может быть одной из причин позднего начала ЗПТ [99].

Смертность на диализе у мужчин и женщин одинакова, но частота некоторых осложнений диализа и заболеваемость у женщин выше. По данным американского отчета о 111 653 госпитализациях пациентов, получающих программный гемодиализ, частота госпитализаций и вероятность повторной госпитализации в течение 30 дней у женщин оказалась выше [100].

Кроме того, у женщин, получающих гемодиализ, преимущественное использование артериовенозных фистул, обеспечивающее снижение смертности, частоты осложнений и стоимости лечения, менее распространено, чем у мужчин [101]. Этому можно найти целый ряд объяснений, включая анатомические/хирургические проблемы, обусловленные диаметром сосудов, время обращения за медицинской помощью и разногласия в позициях. Систематически этот вопрос не изучался.

Оценка дозы диализа по  $Kt/V$  может приводить к «недодиализу» у женщин, поскольку у них в среднем ниже объем распределения мочевины и общее количество воды в организме по сравнению с мужчинами [102]. Имеются данные о худших клинических показателях, в том числе более выраженной анемии и худшем питании и качестве жизни у женщин, получающих диализ [103]. Причины этого остаются неясными.

*Гендерные различия в доступе к трансплантации почки*

Трансплантация является оптимальным методом ЗПТ для пациентов, не имеющих противопоказаний. Данные, полученные во всем мире, свидетельствуют, что женщины с меньшей ве-

роятностью окажутся реципиентами почечного трансплантата, будь то трансплантация от трупного или от живого донора. Вместе с тем, женщины с большей вероятностью станут живыми донорами для трансплантации почки [104]. Данные из различных стран, в том числе из США, Франции, Китая и Индии, подтверждают различия в частоте трансплантации почек (у женщин ниже, чем у мужчин), а также меньшую вероятность попасть в лист ожидания и большую длительность пребывания на диализе до включения в лист ожидания для женщин. Матери и жены с большей вероятностью окажутся донорами почки [91,105–108]. Гендерное неравенство существует и в педиатрической популяции. Опрос, проведенный в 35 странах, участвующих в Регистре Европейского Общества Педиатрической Нефрологии/Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации, показал, что девочки имеют худший доступ к трансплантации почки по сравнению с мальчиками [109].

Социоэкономические факторы, несомненно, играют роль в неравенстве между полами в отношении трансплантации, особенно в странах и регионах с низким и средним доходом. Как правило, именно мужчины обеспечивают основной доход семьи, и это может быть для них препятствием к донорству почки. Гендерные различия в служебном положении и доходах могут вносить вклад в различия доступности трансплантации, поскольку занятость и более высокий доход обычно связаны с лучшей страховкой, покрывающей стоимость трансплантации.

Психологические факторы и образование также влияют на гендерное неравенство. Данные, полученные в США, свидетельствуют, что черные женщины с меньшей вероятностью захотят трансплантацию от живого донора – неволеваемые предложения трансплантации почки у них случаются в два раза чаще, чем у мужчин. В то же время, они с меньшей долей вероятности будут рассматриваться как кандидаты на трансплантацию [110]. В других сообщениях описывают возрастное и гендерное неравенство в доступе к трансплантации почки, причиной которого является более позднее информирование о трансплантации почки; причем даже независимо от возраста женщины, скорее всего, не будут иметь возможности обсудить перспективы трансплантации с представителями профессионального сообщества. Эти данные свидетельствуют о потребности в клинических рекомендациях и образовании для

женщин, социальных служб и медицинских работников [111].

### **Настоящее и будущее – чего мы не знаем**

Представленные выше данные, касающиеся беременности, ОПП, аутоиммунных заболеваний, ХБП, диализа и трансплантации, свидетельствуют о том, что остается еще много нерешенных вопросов. В странах с высоким доходом, в которых растет материнский возраст и частота искусственного оплодотворения, возможен рост ПЭ, что, в свою очередь, в случаях неблагоприятных исходов для плода может сказаться на будущих поколениях. Рост частоты применения методов экстракорпорального оплодотворения у женщин старшего материнского возраста может вести к возникновению многоплодных беременностей, предрасполагающих к ПЭ, внутриутробной задержке развития или к тому, и другому. Означает ли это вероятный рост ХБП и ССЗ у женщин в будущем?

Из-за значительной гетерогенности ХБП мы не знаем, сказываются ли различия в характере нефропатий на исходах беременности, и если сказываются, то каким образом? Доказательства, помимо касающихся наиболее распространенных нефропатий, таких как IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, диабетическая нефропатия и рефлюкс-нефропатия, крайне скудны [44, 45, 112–114]. Как следует определять предгравидарные риски беременности в свете пороговых значений протеинурии? Показания в отношении времени начала диализа в период беременности не установлены, также как не установлена роль частоты и длительности диализа в таких случаях. Для реципиенток почечного трансплантата (особенно с учетом таких факторов, как политика расширенного донорства, старший возраст на момент трансплантации и возрастное снижение репродуктивной функции) возможен пересмотр взглядов на беременность при субоптимальной функции трансплантата [56, 60]. Однако не ясно, как это может повлиять на непосредственные и отдаленные исходы для матери и плода.

Беременность у девочек-подростков весьма распространена в некоторых регионах и часто ассоциирована с низкими доходами и уровнем культуры. Неустоявшиеся правовые нормы для искусственного оплодотворения и недостаток систематической оценки функции почек в таких ситуациях указывают на необходимость дальнейших исследований.

Несмотря на убедительные доказательства роли половых гормонов для здоровья сосудов и

иммунорегуляции, остается неясным столь значимое преобладание женщин среди больных СКВ, РА и СС по сравнению с другими системными заболеваниями, такими, например, как АНЦА-ассоциированные васкулиты и гемолитико-уремический синдром. При этом следует отметить, что тромботическая тромбоцитопеническая пурпура также чаще встречается у женщин, хотя это вероятно обусловлено связью этой патологии с другими заболеваниями, более распространенными у женщин. Частота вовлечения почек у женщин с СКВ во время беременности и сходства/различия с теми, у кого развивается ПЭ, еще недостаточно изучены. Роль различных лекарственных препаратов и ответ на терапию при аутоиммунных заболеваниях в зависимости от пола пациентов также остаются не изученными.

Особое внимание к сходству между различными состояниями, роли половых гормонов в воспалении, иммуномодуляции и сосудистом здоровье, со временем может привести к важным выводам и клиническим открытиям. Если женщины разного возраста с большей вероятностью становятся живыми донорами, влияет ли это на риск ССЗ и тПН? Достаточно ли изучен ли этот вопрос в настоящее время, когда имеется возможность применения современных диагностических критериев ХБП и сложных инструментов оценки почечного резерва? Осложняются ли дополнительные воздействия, которые испытывают женщины, ставшие донорами почки, гормональными изменениями сосудов при старении? И повышен ли риск ХБП и ПЭ у молодых женщин, ставших донорами почки?

В контексте специфических видов терапии, направленных на лечение и замедление прогрессирования ХБП, знаем ли мы о гендерных различиях в ответе на терапию и АПФ/БРА? Должны ли мы корректировать дозы в зависимости от пола больных? Если биология сосудов иммунной системы подвержена, как это указано выше, влиянию половых гормонов, то что мы знаем о влиянии различных видов терапии на уровень и соотношение половых гормонов? Как сказываются изменения экономической, социальной и культурной ситуации на здоровье женщин в странах с низким и средним доходом, и каково влияние нутриционного статуса на ХБП в свете роста частоты таких заболеваний, как ожирение, диабет и гипертензия?

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У женщин имеются специфические риски заболеваний почек; заболевания почек, так же как

и проблемы, связанные с доступом к лечению, оказывают серьезное влияние на здоровье ныне живущих и будущих поколений. Чтобы поддерживать здоровье семей, общества и популяции в целом, необходимо активно выступать за повышение доступности медицинской помощи для женщин.

Исследования, направленные на изучение уникальной роли половых гормонов и взаимодействия половых гормонов с другими физиологическими механизмами, чрезвычайно важны для лучшего понимания особенностей прогрессирования заболеваний почек. Дальнейшие исследования специфических иммунологических состояний, таких как беременность (рассматриваемая как состояние иммунной толерантности к «не своему»), а также СКВ и другие аутоиммунные и системные заболевания, могут привести к открытиям в понимании их сути и изменениям парадигмы лечения.

Имеется отчетливая необходимость в повышении осведомленности, своевременной диагностике и адекватном наблюдении женщин с ХБП в период беременности. В свою очередь беременность может оказаться поводом для обследования и ранней диагностики ХБП, что позволит планировать ранние терапевтические вмешательства.

Всемирный день Почки 2018 и Международный женский день отмечают одновременно, что дает нам повод привлечь внимание общественности к важности состояния здоровья женщин и, в особенности, их «почечного здоровья».

13-й Всемирный День Почки пропагандирует приемлемый по уровню затрат и равный доступ к образованию по вопросам здоровья, медицинской помощи и мерам профилактики для женщин, девушек и девочек во всем мире.

Совпадение Всемирного Дня Почки и Международного женского дня дает нам также возможность разработать и предложить наилучшую практику и спланировать будущие исследования, чтобы в конечном итоге оптимизировать исходы для всех людей с заболеваниями почек или с риском этих заболеваний.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053):1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
2. von Dadelszen P, Payne B, Li J et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the full PIERS model. *Lancet* 2011; 377(9761):219–227. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61351-7
3. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2016; 387(10022):999–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7
4. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008;359(8):800–809. doi: 10.1056/NEJMoa0706790
5. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;128(2):238–244
6. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2011–2022. doi: 10.1681/ASN.2014050459
7. Zhang J-J, Ma X-X, Hao L et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(11):1964–1978. doi: 10.2215/CJN.09250914
8. Alkhunaizi A, Melamed N, Hladunewich MA. Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(3):252–259. doi: 10.1097/MNH.0000000000000119
9. Piccoli GB, Cabiddu G, Castellino S et al. A best practice position statement on the role of the nephrologist in the prevention and follow-up of preeclampsia: the Italian study group on kidney and pregnancy. *J Nephrol* 2017;30(3):307–317. doi: 10.1007/s40620-017-0390-1
10. Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):235. doi: 10.1186/s12884-017-1402-9
11. Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol* 2017; 37(4):378–385. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.010
12. Acharya A. Management of Acute Kidney Injury in Pregnancy for the Obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016 Dec;43(4):747–765. doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.007
13. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney International* 2008;74(4):415–417. doi: 10.1038/ki.2008.261
14. Nitsch D, Grams M, Sang Yet al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f324. doi: 10.1136/bmj.f324
15. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008;52(4):661–671. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.023
16. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(3):217–224. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.037
17. Oladapo OT, Adetoro OO, Ekele BA et al. When getting there is not enough: a nationwide cross-sectional study of 998 maternal deaths and 1451 near-misses in public tertiary hospitals in a low-income country. *BJOG* 2016;123(6):928–938. doi:10.1111/1471-0528.13450
18. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4(2):97–104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001
19. Liu Y, Bao H, Jiang Z et al. Pregnancy-related Acute Kidney Injury and a Review of the Literature in China. *Intern Med* 2015;54(14):1695–1703. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3870
20. Prakash J, Pant P, Prakash S et al. Changing picture of acute kidney injury in pregnancy: Study of 259 cases over a period of 33 years. *Indian J Nephrol* 2016;26(4):262–267. doi: 10.4103/0971-4065.161018
21. Ibarra-Hernández M, Orozco-Guillén OA, de la Alcantar-Vallín ML et al. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol* 2017;30(6):773–780. doi: 10.1007/s40620-017-0444-4
22. Blázquez A, García D, Rodríguez A et al. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and

- meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016 Jul;33(7):855–863. doi: 10.1007/s10815-016-0701-9
23. O’Gorman N, Wright D, Poon LC et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(6):756–760. doi: 10.1002/uog.17455
24. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374(1):13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
25. Garovic VD. The Role of the Podocyte in Preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(8):1337–1340. doi: 10.2215/CJN.05940614
26. Wide-Svensson D, Strevens H, Willner J. Antepartum percutaneous renal biopsy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98(2):88–92. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.03.049
27. Shiiki H, Dohi K, Hanatani M et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in preeclamptic patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10(3):205–212. PMID: 2382682
28. Linsell L, Malouf R, Morris J. et al. Risk Factor Models for Neurodevelopmental Outcomes in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review of Methodology and Reporting. *Am J Epidemiol* 2017;185(7):601–612. doi: 10.1093/aje/kww135
29. Guellec I, Lapillonne A, Marret S et al. Effect of Intra- and Extrauterine Growth on Long-Term Neurologic Outcomes of Very Preterm Infants. *J Pediatr* 2016;175:93–99.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.027
30. Moore T, Hennessy EM, Myles J et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012;345:e7961. doi: 10.1136/bmj.e7961
31. Guillén Ú, DeMauro S, Ma L et al. Relationship Between Attrition and Neurodevelopmental Impairment Rates in Extremely Preterm Infants at 18 to 24 Months: A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166(2):178–184. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.616
32. Ranke MB, Schweizer R, Rodemann SM et al. Schoolchildren born VLBW or VLGA show height-related changes in body composition and muscle function but no evidence of metabolic syndrome risk factors. Results from the NEOLONG study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(2):163–172. doi: 10.1515/jpem-2015-0266
33. Castany-Muñoz E, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E et al. Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes. *Acta Paediatr* 2017;106(8):1230–1238. doi: 10.1111/apa.13868
34. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr* 2015;104(10):974–986. doi: 10.1111/apa.13128
35. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The Impact of Kidney Development on the Life Course: A Consensus Document for Action. *Nephron* 2017;136(1):3–49. doi: 10.1159/000457967
36. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 2013;382(9888):273–283. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60311-6
37. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(3):135–149. doi: 10.1038/nrneph.2014.251
38. Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2011;31(1):86–99. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.008
39. Hall M. Pregnancy in Women with CKD: A Success Story. *Am J Kidney Dis* 2016;68(4):633–639. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.022
40. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(11):2587–2598. doi: 10.2215/CJN.10841210
41. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol* 2016;29(3):277–303. doi: 10.1007/s40620-016-0285-6
42. Garg AX, Nevis IF, McArthur E et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med* 2015;372(2):124–133. doi: 10.1056/NEJMoa1408932
43. Josephson MA. Transplantation: pregnancy after kidney donation: more questions than answers. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(9):495–497. doi: 10.1038/nrneph.2009.129
44. Gianfreda D, Quaglini S, Frontini G et al. Does pregnancy have any impact on long term damage accrual and on the outcome of lupus nephritis? *J Autoimmun* 2017;84:46–54. doi: 10.1016/j.jaut.2017.06.003
45. Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(11):1862–1872. doi: 10.2215/CJN.00130117
46. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007;49(6):753–762. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.022
47. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14(2):132–145. doi: 10.1053/j.ackd.2007.01.004
48. Bramham K. Diabetic Nephropathy and Pregnancy. *Semin Nephrol* 2017;37(4):362–369. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.008
49. Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from a single center in India. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2017;28(2):279. DOI: 10.4103/1319-2442.202790
50. Prakash J. The kidney in pregnancy: A journey of three decades. *Indian J Nephrol* 2012;22(3):159–167. doi: 10.4103/0971-4065.98750
51. Piccoli GB, Fassio F, Attini R et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27 Suppl 3:iii111–118. doi: 10.1093/ndt/gfs302
52. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy – an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1578–1586. doi: 10.1093/ndt/gfu092
53. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy Outcomes According to Dialysis Commencing Before or After Conception in Women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(1):143–149. doi: 10.2215/CJN.03560413
54. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(5):1103–1109. doi: 10.1681/ASN.2013080825
55. Piccoli GB, Minelli F, Versino E et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(11):1915–1934. doi: 10.1093/ndt/gfv395
56. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011;11(11):2388–2404. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03656.x
57. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V et al. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol* 2013;6(3–4):116–125. PMC4002187
58. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(2):290–298. doi: 10.2215/CJN.06170612
59. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R et al. Outcomes of Pregnancies After Kidney Transplantation: Lessons Learned from CKD. A Comparison of Transplanted, Nontransplanted Chronic Kidney Disease Patients and Low-Risk Pregnancies: A Multicenter Nationwide Analysis. *Transplantation* 2017;101(10):2536–2544. doi: 10.1097/TP.0000000000001649

60. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int* 2017; 91(5):1047–1056. doi:10.1016/j.kint.2016.10.045
61. Pietrzak B, Mazanowska N, Kociszewska-Najman B et al. Successful Pregnancy Outcome after In Vitro Fertilization in a Kidney Graft Recipient: A Case Report and Literature Review. *Ann Transplant* 2015;20:338–341. doi: 10.12659/AOT.893735
62. Norrman E, Bergh C, Wennerholm U-B. Pregnancy outcome and long-term follow-up after in vitro fertilization in women with renal transplantation. *Hum Reprod* 2015;30(1):205–213. doi: 10.1093/humrep/deu293
63. Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA. *Clin Immunol* 2013;149(2):211–218. doi: 10.1016/j.clim.2013.03.003
64. Marder W, Vinet È, Somers EC. Rheumatic autoimmune diseases in women and midlife health. *Womens Midlife Health* [Internet] 2015 [cited 2017 Oct 19]; 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444314/>
65. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A. et al. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(2):205–212. doi: 10.4415/ANN\_16\_02\_12
66. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(5):847–858. PMID: 12473278
67. Weckerle CE, Niewold TB. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40(1):42–49. doi:10.1007/s12016-009-8192-4
68. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008;58(8):2511–2517. doi: 10.1002/art.23701
69. Pierdominici M and Ortona E. Estrogen Impact on Autoimmunity Onset and Progression: the Paradigm of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Trends in Immunol* 2013;1(2):24–34
70. Maselli A, Conti F, Alessandri C et al. Low expression of estrogen receptor  $\beta$  in T lymphocytes and high serum levels of anti-estrogen receptor  $\alpha$  antibodies impact disease activity in female patients with systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ* [Internet] 2016 [cited 2017 Oct 19];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709986/>
71. Kim SJ, Schätzle S, Ahmed SS et al. Increased cathepsin S in Prdm1(-/-) dendritic cells alters the TFH cell repertoire and contributes to lupus. *Nat Immunol* 2017;18(9):1016–1024. doi: 10.1038/ni.3793
72. Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunningham Graham DS et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun* 2017;8:16021. doi: 10.1038/ncomms16021
73. Niewold TB, Hua J, Lehman TJA et al. High serum IFN- $\alpha$  activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2007;8(6):492–502. doi: 10.1038/sj.gene.6364408
74. Tower C, Mathen S, Crocker I, Bruce IN. Regulatory T cells in Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2013;69(6):588–595. doi: 10.1111/aji.12081
75. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *CJASN* 2016;CJN.05780616. doi: 10.2215/CJN.05780616
76. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM et al. Kidney Outcomes and Risk Factors for Nephritis (Flare/De Novo) in a Multiethnic Cohort of Pregnant Patients with Lupus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(6):940–946. doi: 10.2215/CJN.11431116
77. Yelin E, Yazdany J, Trupin L. Relationship Between Process of Care and a Subsequent Increase in Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2017;69(6):927–932. doi: 10.1002/acr.22977
78. Kaplowitz ET, Ferguson S, Guerra M et al. Socioeconomic Status Contributes to Racial/Ethnic Disparities in Adverse Pregnancy Outcomes among Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res* 2017; 69 (6):833–841. doi: 10.1002/acr.23021
79. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1576–1582. doi: 10.1002/art.27425
80. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol* 1990;17(12):1620–1622 PMID: 2084234
81. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE et al. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008;59(9):1241–1248
82. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M et al. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2003;55(2):76–85. PMID: 12874640
83. Anders H-J, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:222. doi: 10.1186/ar3256
84. Chiu H-Y, Huang H-L, Li C-H et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE* 2015;10(9):e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0153431
85. Vinet È, Bernatsky S, Hudson M et al. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy* 2014;16:R130. doi: 10.1186/ar4587
86. Sammaritano LR. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2012;11(6–7):A430–436. doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.006
87. Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(6):692–696. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283108df7
88. Anders HJ, Wiebecke B, Haedecke C et al. MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis* 1999;33(4):e3. PMID: 10196034
89. Zakharova EV, Makarova TA, Stolyarevich ES. ANCA-Associated Vasculitis in Patient with CREST-Syndrome – Case Report [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: <https://www.peertechz.com/Clinical-Nephrology/ACN-2-115.php>
90. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382(9887):158–169. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0
91. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2017;69(3 Suppl 1):A7–8. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.004
92. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385(9981):1975–1982. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9
93. Ojo A. Addressing the global burden of chronic kidney disease through clinical and translational research. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014;125:229–243; discussion 243–246
94. WHO. Addressing gender within primary health care reforms. In: WHO editor. Gender, women and primary health care renewal: a discussion paper [Internet]. [cited 2017 Oct 19]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44430/1/9789241564038\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44430/1/9789241564038_eng.pdf)
95. Eguavoen ANT, Odiagbe SO, Obetoh GI. The Status of Women, Sex Preference, Decision-Making and Fertility Control in Ekpoma Community of Nigeria. *J Soc Sci* 2007; 15(1):43–49
96. Halle MP, Takongue C, Kengne AP et al. Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. *BMC Nephrol* 2015;16:59. doi: 10.1186/s12882-015-0044-2
97. Ajayi S, Raji Y, Bello T et al. Unaffordability of renal replacement therapy in Nigeria. *Hong Kong Journal of Nephrology* 2016;18:15–29
98. Kausz AT, Obrador GT, Arora P et al. Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am*

*Soc Nephrol* 2000;11(12):2351–2357. PMID: 11095658

99. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(1):180–188. doi: 10.1681/ASN.2004070539

100. Adams SV, Rivara M, Streja E et al. Sex Differences in Hospitalizations with Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(9):2721–2728. doi: 10.1681/ASN.2016090986

101. Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(10):3219–3226. doi: 10.1093/ndt/gfn261

102. Depner TA. Prescribing Hemodialysis: The Role of Gender. *Adv Ren Replace Ther* 2003 Jan;10(1):71–77. doi: 10.1053/jarr.2003.50007

103. Sehgal AR. Outcomes of renal replacement therapy among blacks and women. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):S148–152. PMID: 10766013

104. Jindal RM, Ryan JJ, Sajjad I et al. Kidney transplantation and gender disparity. *Am J Nephrol* 2005;25(5):474–483. doi: 10.1159/000087920

105. Couchoud C, Bayat S, Villar E et al. REIN registry. A new approach for measuring gender disparity in access to renal transplantation waiting lists. *Transplantation* 2012; 94(5):513–519

106. Liu G, Li X, Liu T et al. Gender disparity of living donor renal transplantation in East China. *Clin Transplant* 2013;27(1):98–103. doi: 10.1111/ctr.12003

107. Naghibi O, Naghibi M, Nazemian F. Gender disparity in kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19(4):545–550. PMID: 18580010

108. Bal MM, Saikia B. Gender bias in renal transplantation: are women alone donating kidneys in India? *Transplant Proc* 2007; 39(10):2961–2963. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.08.089

109. Hogan J, Couchoud C, Bonthuis M et al. Gender Disparities in Access to Pediatric Renal Transplantation in Europe: Data from the ESPN/ERA-EDTA Registry. *Am J Transplant* 2016;16(7):2097–2105. doi: 10.1111/ajt.13723

110. Gillespie A, Hammer H, Kolenikov S et al. Sex Differences and Attitudes toward Living Donor Kidney Transplantation among

Urban Black Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(10):1764–1772. doi: 10.2215/CJN.12531213

111. Salter ML, McAdams-Demarco MA, Law A et al. Age and sex disparities in discussions about kidney transplantation in adults undergoing dialysis. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(5):843–849. doi: 10.1111/jgs.12801

112. Piccoli GB, Attini R, Cabiddu G et al. Maternal-fetal outcomes in pregnant women with glomerulonephritides. Are all glomerulonephritides alike in pregnancy? *J Autoimmun* 2017; 79: 91–98. doi: 10.1016/j.jaut.2017.01.008

113. Seeger H, Salfeld P, Eisel R et al. Complicated pregnancies in inherited distal renal tubular acidosis: importance of acid-base balance. *J Nephrol* 2017;30(3):455–460. doi: 10.1007/s40620-016-0370-x

114. Yefet E, Tovbin D, Nachum Z. Pregnancy outcomes in patients with Alport syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(4):739–747. doi: 10.1007/s00404-015-3893-9

*Все авторы принимали равное участие в формировании общей концепции, подготовке и редактировании статьи.*

*Note that all authors contributed equally to the conception, preparation, and editing of the manuscript.*

Перевод с английского Е.В. Захаровой.

Перевод осуществлен по инициативе Российского диализного общества и одобрен организационным комитетом Всемирного Дня Почки.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 22.01.2018

Принята в печать: 01.02.2018

Article received: 22.01.2018

Accepted for publication: 01.02.2018

## РАЗРАБОТКА ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО СТАНДАРТА ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ « ВРАЧ-НЕФРОЛОГ » ЧАСТЬ I.

В рамках реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 31 марта 2014г №487-р «О комплексном плане мероприятий по разработке профессиональных стандартов, их независимой профессионально-общественной экспертизе и применению на 2014–2016 гг», Союз медицинского сообщества «Национальная медицинская палата» во главе с председателем Союза Л.М. Рошалем заключил контракт с ФГБУ «ВНИИ труд» Минтруда России на выполнение работ по разработке профессиональных стандартов в области здравоохранения. Необходимо подчеркнуть, что создание профстандартов (нормативных документов, содержащих требования к знаниям и трудовым навыкам врача, на основе которых определяется его соответствие этим требованиям (аккредитация) и допуск к профессиональной деятельности) проводится впервые в истории России. Важно также, что профстандарт становится базой для разработки образовательных программ по каждой специальности (вузовская программа, программа ординатуры и дополнительного профессионального образования). За короткий период с представителями профессиональных ассоциаций проведены рабочие совещания по обсуждению и оценке итогов работ по созданию профессиональных стандартов. Так, 10 октября 2017 г. состоялось первое совещание в «Национальная медицинская палата» под председательством Л.М. Рошала и зам. директора Департамента образования и кадровой политики Минздрава России И.А. Купеевой, на котором разработка профстандарта по специальности «врач-нефролог» поручена Российской «Ассоциации нефрологов» и заключен соответствующий договор. 23 ноября 2017 года состоялось совещание под председательством Министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой по вопросу разработки проектов профессиональных стандартов с участием руководителей ответственных организаций – разработчиков профессиональных стандартов и главных внештатных специалистов Минздрава России. Была подчеркнута необходимость завершения работы в кратчайшие сроки и важность всеобщего обсуждения проекта профессиональных стандартов в профессиональном сообществе. 5 декабря 2017 г. состоялась повторная встреча в «Национальная медицинская палата» под председательством Л.М. Рошала и директора Департамента образования и кадровой политики Т.В. Семеновой. В январе 2018г состоялась очередная встреча в «Национальная медицинская палата» под председательством Л.М. Рошала и заместителем директора Департамента образования и кадровой политики И.А. Купеевой, где были подведены итоги работы над профессиональными стандартами. В настоящее время готовится пояснительная записка, которая вместе с профессиональным стандартом будет направлена в Минтруд.

М.М. Шилова  
Доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета  
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О.Н. Котенко  
Доцент кафедры госпитальной терапии РУДН,  
зам. главного врача ГБУЗ ГКБ №52 ДМЗ

# ПРОЕКТ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ Врач-нефролог

--

Регистрационный номер

## Содержание

- I. Общие сведения
- II. Описание трудовых функций, входящих в профессиональный стандарт (функциональная карта вида профессиональной деятельности)
- III. Характеристика обобщенных трудовых функций
  - 3.1. Обобщенная трудовая функция «Оказание медицинской помощи пациентам по профилю «нефрология», в том числе реципиентам трансплантированной почки»
- IV. Сведения об организациях – разработчиках профессионального стандарта

## I. Общие сведения

Врачебная практика в области нефрологии

(наименование вида профессиональной деятельности)

--

Код

Основная цель вида профессиональной деятельности:

Профилактика, диагностика, лечение заболеваний и (или) нарушений функции почек, в том числе ведение реципиентов трансплантированной почки, медицинская реабилитация пациентов
---

Группа занятий:

2212	Врачи – специалисты	
(код ОКЗ)	(наименование)	(наименование)

Отнесение к видам экономической деятельности:

86.10	Деятельность больничных организаций
86.22	Специальная врачебная практика
(код ОКВЭД)	(наименование вида экономической деятельности)

## II. Описание трудовых функций, входящих в профессиональный стандарт (функциональная карта вида профессиональной деятельности)

Обобщенные трудовые функции		Трудовые функции			
код	наименование	уровень квалификации	наименование	код	уровень (под-уровень) квалификации
А	Оказание медицинской помощи пациентам по профилю «нефрология», в том числе реципиентам трансплантированной почки	8	Проведение обследования пациентов в целях выявления заболеваний и (или) нарушений функции почек, в том числе реципиентов трансплантированной почки, и постановки диагноза.	A/01.8	8
			Назначение лечения и контроль его эффективности и безопасности у пациентов с заболеваниями и (или) нарушениями функции почек, в том числе реципиентов трансплантированной почки.	A/02.8	8
			Проведение заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ) у пациентов с заболеваниями и (или) нарушениями функции почек, в том числе реципиентов трансплантированной почки, контроль ее эффективности и безопасности.	A/03.8	8
			Проведение медицинских экспертиз в отношении пациентов с заболеваниями и (или) нарушениями функции почек, в том числе реципиентов трансплантированной почки.	A/04.8	
			Проведение и контроль эффективности медицинской реабилитации пациентов с заболеваниями и (или) нарушениями функции почек, в том числе реципиентов трансплантированной почки, в том числе, при реализации индивидуальных программ реабилитации или абилитации инвалидов.	A/05.8	8
			Проведение и контроль эффективности мероприятий по формированию здорового образа жизни, санитарно-гигиеническому просвещению населения с целью профилактики заболеваний и нарушений функции почек.	A/06.8	8
			Проведение анализа медико-статистической информации, ведение медицинской документации, организация деятельности медицинского персонала.	A/07.8	8
			Оказание медицинской помощи в экстренной форме.	A/08.8	8

### III. Характеристика обобщенных трудовых функций

#### 3.1. Обобщенная трудовая функция

Наименование	Оказание медицинской помощи пациентам по профилю «нефрология», в том числе реципиентам трансплантированной почки		Код	A	Уровень квалификации	8
Происхождение обобщенной трудовой функции	Оригинал	X	Заимствовано из оригинала			
			Код оригинала	Регистрационный номер профессионального стандарта		
Возможные наименования должностей	врач-нефролог					
Требования к образованию и обучению	Высшее образование – специалитет по специальности «Лечебное дело» или «Педиатрия» и подготовка ординатуре по специальности «Нефрология» или профессиональная переподготовка по специальности «Нефрология» при наличии подготовки в интернатуре и (или) ординатуре по одной из специальностей: «Анестезиология-реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология-андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия».					
Требования к опыту практической работы						
Особые условия допуска к работе	Сертификат специалиста или свидетельство об аккредитации специалиста по специальности «Нефрология». Прохождение обязательных предварительных (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров (обследований), а также внеочередных медицинских осмотров (обследований) в порядке, установленном законодательством Российской Федерации. Отсутствие ограничений на занятие профессиональной деятельностью, установленных законодательством Российской Федерации.					
Другие характеристики	С целью профессионального роста и присвоения квалификационных категорий: - дополнительное профессиональное образование (программы повышения квалификации); - стажировка; - использование современных дистанционных образовательных технологий (образовательный портал и вебинары); - тренинги в симуляционных центрах; - участие в съездах, конгрессах, конференциях, мастер-классах и других образовательных мероприятиях.  Соблюдение врачебной тайны, клятвы врача, принципов врачебной этики и деонтологии в работе с пациентами (их законными представителями) и коллегами. Соблюдение законодательства в сфере охраны здоровья, и иных нормативных правовых актов, определяющих деятельность медицинских организаций и медицинских работников, программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам.					

© Л.И. Меркушева, Н.Л. Козловская, 2018  
УДК 618.3-06 : 616.61  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38

*Л.И. Меркушева<sup>1,\*</sup>, Н.Л. Козловская<sup>2</sup>*

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ВЗГЛЯД НЕФРОЛОГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова»; <sup>2</sup>кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Россия

*L.I. Merkusheva<sup>1</sup>, N.L. Kozlovskaya<sup>2</sup>*

## RENAL INJURY IN PREECLAMPSIA: THE VIEW OF NEPHROLOGIST (LITERATURE REVIEW)

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academical V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Russia; <sup>2</sup>First Moscow State Medical Sechenov University, Department of Internal and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine, Russia

### РЕФЕРАТ

Рост интереса нефрологов к проблеме поражения почек при преэклампсии (ПЭ) обусловлен её высокой распространенностью (2–14% от всех беременностей) и непредсказуемым исходом. Патогенез поражения почек при ПЭ мало изучен, однако, установлена роль дисбаланса про- и антиангиогенных факторов – VEGF и sFlt-1 – как одного из важнейших патогенетических механизмов, лежащих в основе развития ПЭ. В статье приводятся современные данные о патогенезе и почечных проявлениях ПЭ на разных сроках её развития в сопоставлении с маркерами плацентарного ангиогенеза. Обсуждается роль дисбаланса системы sFlt-1/VEGF в формировании протеинурии, артериальной гипертензии и ренальной дисфункции при ПЭ, а также «ранней» ПЭ как фактора риска развития хронической болезни почек (ХБП).

**Ключевые слова:** преэклампсия, гломерулярное поражение, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), подоцитурия, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия

### ABSTRACT

The growing interest of nephrologists in the problem of kidney injury in preeclampsia is due to its high prevalence (2–14% of all pregnancies) and unpredictable outcome. The pathogenesis of kidney injury in PE is poorly known, however, the role of imbalance of pro- and anti-angiogenic factors – VEGF and sFlt-1 – has been established as one of the most important pathogenetic mechanisms underlying the development of PE. The article presents modern data on the pathogenesis and renal manifestations of PE at different times of its development in comparison with markers of placental angiogenesis. The role of the imbalance of the sFlt-1 / VEGF system in the formation of proteinuria, arterial hypertension and renal dysfunction in PE is discussed, as well as the role of “early” PE as a risk factor for the development of chronic kidney disease.

**Keywords:** preeclampsia, glomerular injury, vascular endothelium growth factor (VEGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 receptors (sFlt-1), podocyturia, proteinuria, glomerular filtration rate, blood pressure

### ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ), осложняющая 5–10% всех беременностей, до настоящего времени остается основной причиной материнской и перинатальной смертности [1]. Ежегодно в мире регистрируются более 8 млн случаев ПЭ, уносящих жизни 60 тысяч молодых женщин. Столь высокая частота ПЭ дает основания считать ее самой частой

причиной гломерулярного поражения почек [2, 3]. Патогенез ПЭ сложен и не до конца расшифрован. Установлено, что в основе развития ПЭ на первом этапе лежит нарушение плацентации вследствие дефекта ремоделирования сосудов миометрия, что приводит к неполноценной инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. В дальнейшем поврежденная ишемизированная плацента в избыточном количестве начинает секретировать мощный антиангиогенный фактор – растворимый рецептор к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF), идентифицированный

\*Меркушева Л.И. 117197, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Тел.: 8(495) 531-44-44, e-mail milka0013@mail.ru

как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1). Этот фактор ингибирует как VEGF, так и плацентарный фактор роста (PlGF), обеспечивающие нормальное развитие и функцию плаценты, и, циркулируя в кровотоке матери, может вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ [4, 5].

#### **Клинические проявления преэклампсии**

Преэклампсия, наиболее тяжелое гипертензивное осложнение беременности, характеризуется развитием *de novo* после 20 нед гестации артериальной гипертензии (АГ) и протеинурии. Кроме них, проявлениями ПЭ служат нарушение функции почек и отеки. Поскольку отеки возникают у 60% женщин с физиологически протекающей беременностью, в настоящее время изолированные отеки перестали рассматривать как признак ПЭ. Однако и сегодня ПЭ нередко манифестирует внезапной резкой прибавкой беременной массы тела с отеками кистей рук, стоп и лица [6].

В 2000 г. рабочая группа Национальной программы изучения артериальной гипертензии (National High Blood Pressure Education Program, NHBPEP) подтвердила, что критериями АГ беременных считается повышение АД свыше 140/90 мм рт. ст., измеренное два раза и более в течение 4–6 ч, особенно у женщин после 20 нед гестации с предшествующим нормальным АД. Было также высказано мнение, что повышение САД на 30, а ДАД на 15 мм рт. ст. от исходного даже в случае АД ниже 140/90 мм рт. ст. обязывает наблюдать женщину для исключения развития преэклампсии. Механизмы развития АГ при ПЭ многообразны и включают в себя повышенные периферическое сосудистое сопротивление как результат генерализованной вазоконстрикции, активность симпатической нервной системы, сердечный выброс, избыточный ответ на различные прессорные стимулы, в том числе ангиотензин II, катехоламины, эндотелин [6].

Протеинурия (ПУ) может предшествовать АГ, но обычно развивается одновременно или следом за ней. Важнейшим диагностическим критерием ПЭ считается уровень ПУ, превышающий 0,3 г/сут. Следует отметить, что в последние годы отношение к ПУ, как обязательному критерию ПЭ, изменилось: диагноз ПЭ может быть установлен в отсутствие мочевого синдрома пациенткам с АГ, развившейся во второй половине беременности, при наличии системных проявлений, тромбоцитопении или HELLP-синдрома, в связи с чем предлагалось совсем исключить ПУ из числа клини-

ческих проявлений ПЭ [7]. Тем не менее, с точки зрения нефролога, ПУ остается не только важным проявлением ПЭ, но и имеет в ряде случаев прогностическое значение. Протеинурия отличается быстрым (иногда почасовым) нарастанием. Однако гипопроteinемия (поскольку у беременных концентрация альбумина в крови обычно снижена за счет разведения и составляет не более 30 г/л, о гипопроteinемии говорят при уровне альбумина ниже 25 г/л) и нефротические отеки могут отсутствовать в первые дни развития ПЭ [8]. Преэклампсия считается ведущей причиной развития нефротического синдрома (НС) во время беременности [6], хотя этот факт практически неизвестен нефрологам. Однако еще в 1977 г. К.А. Fisher и соавт., выполнившие после родоразрешения биопсию почки пациенткам с ПЭ в связи с развитием НС, обнаружили лишь её гистологические признаки в 67% биоптатов [9]. В целом НС служит довольно редким проявлением ПЭ (не более 0,0025%) [10], в связи с чем, по-видимому, до настоящего времени условия его развития не изучены. В нашем исследовании, посвященном сравнению клинических проявлений и ближайших почечных исходов нефропатии у пациенток, не имевших почечной патологии до беременности, ПЭ до 34 нед гестации (1-я группа, «ранняя») уровень протеинурии в среднем был почти в два раза выше, чем при ПЭ после 35 нед (2-я группа, «поздняя»). НС развился у 12 из 28 пациенток 1-й группы и лишь у одной из 15 – 2-й группы (42,7 vs 6,7% соответственно) [11, 12]. Эти результаты позволяют предполагать, что «раннее» развитие ПЭ может быть фактором риска идиопатического НС, обусловленного непосредственно ПЭ. После завершения беременности ПУ обычно исчезает в течение 3–8 нед, однако в ряде случаев может персистировать несколько месяцев. Причины и механизм преэкламптической протеинурии будут изложены ниже.

Еще одним «почечным» проявлением ПЭ служит снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), на которое, однако, редко обращают внимание не только акушеры, но и нефрологи. При физиологической беременности СКФ увеличивается на 40–60% уже в течение I триместра, достигая 140–170 мл/мин [13], в результате чего в сыворотке крови снижается концентрация креатинина (СКр), мочевой кислоты, мочевины. При развитии ПЭ СКФ снижается на 30–40%, а иногда и более по сравнению с нормальной беременностью, однако уровень сывороточного креатинина (СКр) практически всегда соответствует референсным значениям небеременных женщин и редко превы-

шает 90–100 мкмоль/л [14], что, в свою очередь, приводит к недооценке состояния пациентки, особенно при небольшой ПУ и отсутствии тяжелой АГ. В связи с этим «золотым стандартом» оценки функции почек во время беременности считается определение СКФ методом Реберга–Тареева. Расчетные формулы неприемлемы для применения у беременных, так как СКФ по формуле MDRD существенно занижает её значения, а формула Кокрофта–Голта, напротив, завышает их [15, 16]. В уже упомянутом исследовании, предпринятом нами, СКФ, определённая методом Реберга–Тареева, составила у здоровых беременных в среднем 142,5 мл/мин, при ранней ПЭ была вдвое ниже – 70 мл/мин, при поздней – 95 мл/мин, причем различия оказались статистически достоверными не только между группой контроля и обеими группами с ПЭ, но и при сравнении последних между собой. Важной отличительной особенностью «ранней» ПЭ оказалась высокая частота ренальной дисфункции, наблюдавшейся в этой подгруппе больных почти в 4 раза чаще, чем при «поздней» ПЭ: 78,6 vs 20% ( $p < 0,05$ ). При этом у трети пациенток с «ранней» ПЭ зафиксировано изолированное снижение СКФ при нормальном уровне СКр [11, 12]. В редких случаях ПЭ снижение СКФ прогрессирует до острого повреждения почек (ОПП).

Другим характерным признаком нарушения функции при ПЭ является прогрессирующее повышение сывороточного уровня мочевой кислоты. Выраженность гиперурикемии не соответствует уровню СКр, но коррелирует с величиной ПУ, тяжестью ПЭ и перинатальной смертностью. Гиперурикемия часто предшествует протеинурии и снижению СКФ. Повышение уровня мочевой кислоты при ПЭ обусловлено не только ухудшением почечной перфузии и ишемией почек, как полагали ранее, но и снижением почечного клиренса [6, 17]. В последние годы появились предположения о том, что у женщин с ПЭ гиперурикемия может вносить непосредственный вклад в развитие сосудистого повреждения и АГ [6].

#### **Гистопатологические изменения почек при преэклампсии**

Морфологической основой ПЭ является гломерулярный капиллярный эндотелиоз. Его характерными особенностями служат отек эндотелиальных клеток клубочков, утрата ими фенестр и отслойка от базальной мембраны, что приводит к сужению просвета капилляров, иногда вплоть до полной окклюзии. Эти изменения позволяют рассматривать поражение почек при ПЭ как особый

тип тромботической микроангиопатии (ТМА), несмотря на редкость тромбозов капиллярных петель клубочков при световой микроскопии [6, 18, 19]. При тяжелой или затянувшейся ПЭ, тем не менее, тромбы обнаруживают не только в гломерулярных капиллярах, но и в мелких внегломерулярных сосудах. Наиболее частой находкой при иммунофлюоресцентном исследовании являются депозиты фибрина в капиллярах клубочков, которые чаще всего выявляются при ранней или тяжелой ПЭ [18]. Следует отметить, что в последние годы получены данные о том, что умеренно выраженный эндотелиоз, считающийся ранее патогномичным признаком ПЭ, выявляется у 1/3 пациенток с гестационной АГ даже в отсутствие признаков ПЭ. Более того, минимальные гистологические признаки эндотелиоза в виде очагового отека эндотелиальных клеток встречаются даже у здоровых беременных. Это позволяет предполагать, что изменения эндотелиальных клеток клубочка, выраженные минимально, могут быть характерны для беременности *per se* [18, 20].

У больных с ранними и тяжелыми формами ПЭ при биопсии почки в послеродовом периоде в 35–71% случаев выявляется фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), носящий, как правило, вторичный характер [21, 22]. Среди причин развития ФСГС в этих случаях обсуждают гломерулярный эндотелиоз, внутриклубочковую гипертензию и гиперкоагуляцию. Совсем недавно было высказано предположение о том, что вторичный ФСГС может быть следствием подоцитопении, обнаруженной у женщин с ПЭ [23]. Течение вторичного ФСГС в исходе ПЭ более благоприятное, чем течение первичного ФСГС. У 20–30% пациенток с выявленным после перенесенной ПЭ ФСГС персистирует АГ, тогда как ПУ отсутствует или выражена минимально. При повторных нефробиопсиях у этих женщин гистологические проявления ФСГС сохраняются даже в отсутствие прогрессирования клинических признаков, хотя явления эндотелиоза постепенно исчезают.

Другой морфологической находкой, обнаруживаемой при тяжелом течении нефропатии у беременных, являются фибриноидный некроз и склероз междольковых артерий почек [Aber G., 1978; Burden R. et al., 1979]. Эти изменения являются результатом прямого повреждающего действия фульминантного развития тяжелой или злокачественной гипертензии в момент ПЭ. В отдаленном послеродовом периоде у 75% женщин со склерозом междольковых артерий сохраняется устойчивая АГ, нередко с признаками озлокачествления.

Очевидно, что именно ФСГС и склероз внутрисосудистых артерий лежат в основе «остаточных изменений» после перенесенной ПЭ, протекающих обычно под маской «гипертонической болезни».

#### **Патогенез поражения почек при преэклампсии**

Сегодня уже не вызывает сомнений тот факт, что в основе «материнского синдрома» при ПЭ лежит системная эндотелиальная дисфункция, являющаяся результатом дисбаланса факторов ангиогенеза – дефицитом проангиогенных VEGF и PlGF при избытке растворимых рецепторов к VEGF – VEGFR-1, идентифицированных как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1).

VEGF – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимуляции васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). Наиболее важную роль в организме человека играет белок семейства VEGF, называемый VEGF-A. В данное семейство также входят плацентарный фактор роста – PlGF и белки VEGF-B (эмбриональный ангиогенез тканей миокарда), VEGF-C (ангиогенез лимфатических сосудов), VEGF-D (развитие лимфатических сосудов в лёгких). Все члены семейства белков VEGF функционируют, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами: рецептором-1 VEGF (VEGFR-1 или Flt-1) и рецептором-2 VEGF (VEGFR-2 или Flk-1) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются эндотелиальными клетками [24]. Белок VEGF-A связывается с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2, при этом рецептор VEGFR-2 выступает как посредник почти во всех известных реакциях клетки на VEGF. VEGFR-1 также может выступать как «пустой» рецептор, изолируя белок VEGF от рецептора VEGFR-2 (что представляется особенно важным при васкулогенезе зародыша).

Экспрессию VEGF стимулируют множество проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и интерлейкин-1. Кроме того, уровни VEGF непосредственно регулируются такими факторами гомеостаза, как pH, давление и концентрация кислорода. Общее влияние перечисленных факторов заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза веществ, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы. Однако основным стимулом экспрессии и/или продукции VEGF является гипоксия [25]. В физиологических условиях основными

функциями VEGF-A являются: стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и их дифференциации; усиление сосудистой проницаемости; опосредованная эндотелий-зависимая вазодилатация; поддержание жизнеспособности эндотелия путем предотвращения апоптоза эндотелиальных клеток; участие в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса путем индукции экспрессии активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена (PAI); усиление экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток [26].

В 2003 г. S.E. Maunard и соавт. установили наличие дефицита VEGF у пациенток с ПЭ. Оказалось, что в этом случае ингибция VEGF была вызвана растворимыми рецепторами к VEGF – VEGFR-1 или растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1), которую синтезирует ишемизированная плацента [5]. Установлено, что избыточный синтез sFlt-1 начинается за 5–6 нед до клинической манифестации ПЭ. Этот фактор ингибирует как VEGF, так и PlGF, обеспечивающий васкулогенез, и, циркулируя в кровотоке матери, может вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ [4, 5]. Роль sFlt-1 была подтверждена и в эксперименте. По данным, полученным на экспериментальных моделях беременных и небеременных крыс, у которых путем введения в вену sFlt-1 вызывали ПЭ, оказалось, что повышенная концентрация в кровотоке sFlt-1 в обеих группах животных индуцировала АГ и протеинурию, что напоминало «человеческую» преэклампсию. Гистологические исследования ткани почек этих животных указывали на наличие гломерулярного эндотелиоза, характерного для ПЭ [5]. При введении рекомбинантного VEGF-121 крысе с клинической картиной ПЭ проявления последней быстро регрессировали, демонстрируя дозозависимый эффект [27]. Эти данные подтверждают результаты совместных исследований корейских и американских ученых, продемонстрировавших в 2001 г. регресс индуцированной почечной ТМА у крыс после введения рекомбинантного VEGF-121. Выводы были подтверждены морфологически [28]. Таким образом, блокада VEGF является одним из важнейших патогенетических механизмов гломерулярного повреждения, лежащего в основе «нефрологической» составляющей ПЭ [29, 30].

В почках VEGF экспрессируется подоцитами, а рецепторы к нему – эндотелиальными клетками клубочков, что обуславливает важнейшее локально-почечное значение VEGF. Его паракринная функция в отношении эндотелиальных клеток

обеспечивает регуляцию клубочковой проницаемости, образование и поддержание фенестрации эндотелия капилляров клубочков [31]. Оказалось также, что подоцитарный VEGF обладает не только паракриной, но и аутокринной функцией – в отношении самих подоцитов, обеспечивающей поддержание их цитоскелета [32].

Предпосылками для изучения «почечных» эффектов факторов ангиогенеза при ПЭ явилось сходство клинических проявлений последней и побочных эффектов анти-VEGF-терапии при лечении злокачественных опухолей, которая, как оказалось, может индуцировать развитие ренальной тромботической микроангиопатии (ТМА) [18, 32, 33]. Первые описания ТМА, как побочного эффекта анти-VEGF-терапии, появились в начале нашего века. Так, у ряда пациентов с раком почки применение бевацизумаба – моноклональных антител к VEGF – приводило к АГ и протеинурии [34]. Позже V. Eremina и соавт. представили шесть клинических наблюдений нефропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями разных локализаций, получавших терапию бевацизумабом. Авторы оценивали функцию почек, уровень суточной ПУ до начала и в ходе лечения препаратом. У всех пациентов, не имевших ранее признаков поражения почек и АГ, констатировано нарушение функции почек, нарастающая ПУ и развитие АГ в ближайшие месяцы от начала терапии, что явилось показанием к выполнению биопсии почки. Во всех шести нефробиоптатах выявлена картина ТМА, сочетающаяся с распластыванием малых отростков подоцитов, более выраженным у больных с массивной ПУ. После отмены бевацизумаба ПУ исчезла, функция почек нормализовалась у всех пациентов [29]. Авторы высказали предположение, что снижение уровня VEGF в почке в результате блокады его антителами могло привести к локальной почечной дисфункции эндотелия (у всех больных имелись лишь почечные проявления ТМА и отсутствовали её системные проявления) вследствие нарушения взаимодействия VEGF со своими рецепторами, экспрессируемыми эндотелиальными клетками клубочков. Другими представителями анти-VEGF-препаратов стали ингибиторы тирозинкиназы, первыми из которых были сунитиниб и сорафениб, блокирующие рецепторы к VEGF и также приводящие к развитию почечной ТМА [30, 35]. Сходство клинических проявлений побочных эффектов анти-VEGF-терапии и ПЭ дало основание назвать ренальные последствия терапии ингибиторами ангиогенеза «преэклампсия-подобным синдромом» [36] и стало новым импульсом к изу-

чению механизмов развития основных «почечных» симптомов ПЭ.

Сегодня получены убедительные доказательства того, что при ПЭ дефицит гломерулярного VEGF, обусловленный его блокадой вследствие связывания sFlt-1, в избытке циркулирующем в кровотоке беременной, играет ключевую роль не только в генезе ренальной дисфункции и АГ, но также ПУ. В предпринятом нами исследовании по сравнению с ранней и поздней ПЭ мы также изучали содержание sFlt-1 и VEGF в этих группах беременных. Оказалось, что у женщин с ранней ПЭ, имевших более тяжелую АГ, более низкую СКФ и более выраженную протеинурию, уровень sFlt-1 был не только выше, чем у здоровых беременных, но в 3-кратно превышал таковой у пациенток с поздней ПЭ, причем СКФ обратно коррелировала с содержанием sFlt-1, что позволяет обсуждать связь этого маркера с состоянием функции почек [11, 12].

Основной причиной уменьшения СКФ, как было установлено, является утрата фенестр клетками гломерулярного эндотелия. Поскольку для образования и поддержания фенестрации необходим VEGF, очевидно, что результатом дефицита последнего станет нарушение структуры и функции эндотелия (гломерулярный эндотелиоз) с последующим снижением СКФ [19, 32]. Индуцированное блокадой VEGF эндотелиальное повреждение может также быть причиной артериальной гипертензии. Связь последней с дефицитом VEGF была продемонстрирована в исследовании E. Robinson и соавт., установившими, что ингибция VEGF противоопухолевым препаратом седиранибом – сильнодействующим ингибитором VEGFR-2 – в течение трех дней индуцирует у большинства пациентов повышение АД, хотя и разной степени выраженности. Авторы предположили, что причиной столь быстрого развития АГ может быть острая ингибция VEGF-зависимой вазодилатации [35]. Точный механизм АГ при дефиците VEGF неизвестен, однако обсуждаются несколько причин АГ как следствия его блокады. Так, B. Li и соавт. удалось показать, что VEGFR-2 является основным медиатором гипотензивного эффекта VEGF, развивающегося в результате вазодилатации, обусловленной высвобождением из клеток эндотелия оксида азота и простаглицлина [27]. Таким образом, блокада VEGF независимо от её механизма – избыток sFlt-1 при ПЭ или медикаментозная VEGF-абляция – способна вызвать развитие АГ. Другой обсуждаемой причиной АГ при дефиците VEGF является уменьшение площади микроциркуляторного русла, что приводит к уве-

личению периферического сосудистого сопротивления и снижению активности оксида азота [32]. Независимо от этого VEGF оказывает гипотензивное действие, воздействуя на барорецепторы эндотелиоцитов [37], а его блокада противодействует этому. Кроме того, блокада VEGF нарушает его баланс с эндотелином, который является мощным вазоконстриктором [38]. Эти данные подтверждают результаты исследования О.В. Зозули и соавт., установивших, что дефицит оксида азота и простаглицлина вызывает развитие гипертензивных осложнений беременности и играет ключевую роль в формировании плацентарной недостаточности, тогда как избыток эндотелина и фибронектина, выявляемый только при гипертензивных осложнениях беременности (максимально – при ПЭ), коррелирует с тяжестью АГ и параметрами почечной функции [39].

Механизм развития протеинурии при ПЭ до недавнего времени оставался загадкой. Как и снижение СКФ, ПУ связывали с гломерулярным эндотелиозом, считавшимся патогномичным морфологическим признаком ПЭ. Однако обнаружение признаков эндотелиоза у беременных с гестационной АГ без протеинурии и даже у здоровых беременных женщин заставило искать иное объяснение. Предпринятые в последние годы исследования позволили установить, что у пациенток с ПЭ обусловленный избытком sFlt-1 дефицит VEGF нарушает его аутокринную функцию в отношении подоцитов. Физиологическая концентрация VEGF необходима для сохранения гомеостаза и выживаемости подоцитов, а также поддержания функции щелевой диафрагмы за счет регуляции экспрессии нефрина. Повышенная концентрация sFlt-1 снижает экспрессию белков щелевой диафрагмы, в первую очередь, нефрина, что приводит к протеинурии [31, 32, 40, 41]. Важная роль подоцитов подтверждается и другими исследованиями. Так, V. Garovich и соавт. продемонстрировали снижение экспрессии нефрина и синаптоподина в клубочках почек женщин, умерших от ПЭ, и у экспериментальных животных при введении им sFlt-1 или анти-VEGF-антител [42]. Те же авторы были одними из первых, установивших наличие подоцитов в моче женщин с ПЭ. По данным V. Garovic и соавт., подоцитурия была выявлена у 15 из 15 женщин с ПЭ, отсутствовала – у 16 из 16 женщин с неосложненной беременностью, а также у 7 женщин с другими причинами АГ, ПУ или заболеваниями почек. При этом у тех пациенток, которым потом диагностировали ПЭ, подоциты в моче появлялись уже во II триместре беременно-

сти, давая основание считать подоцитурцию ранним маркером ПЭ [43]. Позже аналогичные данные были получены другими авторами [44, 45]. При изучении подоцитурции, как маркера подоцитопатии, отмечены высокая специфичность и чувствительность показателя [45], что подтверждает предположение о роли подоцитарного повреждения в генезе преэкламптической протеинурии.

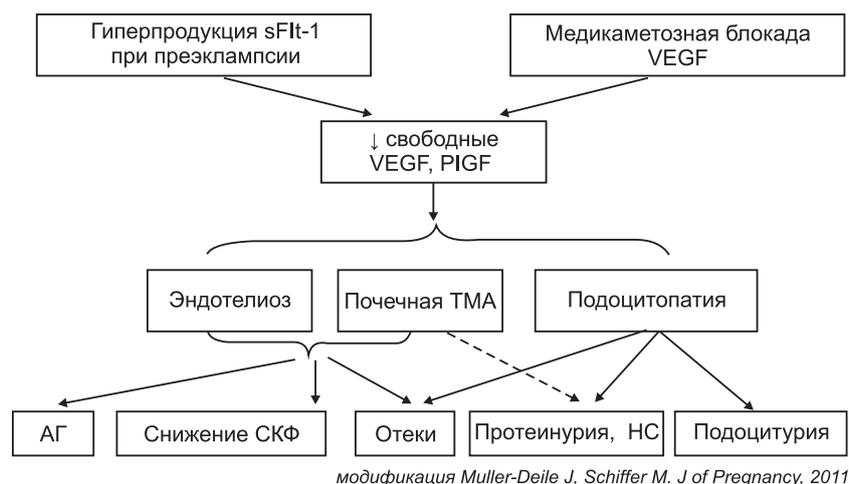
Таким образом, на сегодняшний день существует немало доказательств того, что ингибция VEGF рецепторами sFlt-1 или анти-VEGF препаратами способна вызвать гломерулярное поражение. Применительно к ПЭ можно предполагать, что это поражение сочетает в себе гломерулярный эндотелиоз и подоцитопатию (рисунок).

### **Преэклампсия как фактор риска хронической болезни почек**

В начале XXI века в ряде эпидемиологических исследований было убедительно продемонстрировано, что женщины, перенесшие ПЭ во время беременности, в последующем имеют высокий риск развития АГ, ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда или инсульта, в связи с чем ПЭ была отнесена к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [46, 47]. Принимая во внимание сходство факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек (ХБП), преэклампсию можно рассматривать также и как фактор риска ХБП.

В 2008 г. учеными из Норвегии было опубликовано крупное исследование, показавшее, что рождение «маловесных» детей сопряжено с риском развития в последующие годы ХБП у матерей [48]. Эта уникальная работа, проводившаяся в течение почти 40 лет, позволила проанализировать связь частоты развития терминальной почечной недостаточности и перенесенной ПЭ. Оказалось, что риск развития ХБП у женщин, перенесших преэклампсию, был в 4–5 раз выше, чем в популяции. В группе максимального риска оказались женщины с повторными ПЭ и женщины, родившие детей с низкой массой тела относительно гестационного срока.

Очевидно, что существуют несколько механизмов, связывающих ПЭ с последующей ХБП. К ним можно отнести АГ, сохраняющуюся у ряда пациенток, перенесших тяжелую ПЭ, эндотелиальную дисфункцию, ожирение [49]. Оказалось также, что после перенесенной ПЭ длительно сохраняется микроальбуминурия (МАУ). У 20–40% женщин, не имевших болезней почек до беременности, в течение нескольких лет после родоразрешения выявляли МАУ и повышенные цифры АД. Факт того, что у достаточно большого числа пациенток после



Блок-схема поражения почек при блокаде VEGF.

ПЭ персистирует МАУ, указывает на возможность необратимого гломерулярного повреждения [50, 51]. Кроме того, протеинурия, в том числе и МАУ, сама по себе вызывает прогрессирующую почечную дисфункцию за счет усиления интерстициального воспаления [52]. По данным литературы, до 20% женщин, перенесших ПЭ, имеют признаки ХБП после родоразрешения [53, 54]. Между тем, механизмы хронизации почечного поражения при преэклампсии, особенно ее раннем развитии – до 34 нед беременности, практически неизвестны нефрологам, так как в современной литературе основной целью сравнения «ранней» и «поздней» ПЭ является изучение акушерских аспектов проблемы (состояние маточно-плацентарного кровотока и перинатальной смертности) [55, 56].

В проведенном нами исследовании была поставлена задача изучить влияние ПЭ на формирование ХБП при «раннем» и «позднем» развитии осложнения. Оказалось, что у женщин, перенесших «позднюю» ПЭ, АД нормализовалось, а ПУ снизилась до минимальной уже на следующий день после родов, функция почек была нормальной. Эти параметры не изменились в течение следующих 12 мес. Напротив, после перенесенной «ранней» ПЭ в течение этого времени сохранялась АГ, требующая применения антигипертензивных препаратов, суточная ПУ составляла 0,5 г, СКФ – 71–74 мл/мин. Таким образом, у части пациенток уже в исходе ранней ПЭ формируется ХБП. При анализе мониторируемых показателей спустя 5 лет после родов АГ отмечалась в обеих группах пациенток, мочевого синдром был представлен небольшой изолированной ПУ, а СКФ соответствовала ХБП 2 ст. независимо от срока развития ПЭ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что формирование ХБП происходит как по-

сле «ранней», так и после «поздней» ПЭ, однако в разные сроки [11, 12].

Клиническая картина нефропатии при «ранней» ПЭ отличается от «поздней». Избыточно высокий уровень sFlt-1 в группе пациенток с «ранним» её развитием подтверждает вклад ингибирования VEGF в формирование тяжелого поражения почек именно при «ранней» ПЭ (при «поздней» ПЭ уровень sFlt-1 не отличался от такового у здоровых беременных). Поэтому мы предположили, что «ранняя» и «поздняя» ПЭ – суть отдельные клинические ситуации, которые имеют не только различные акушерские исходы, но и различный «почечный» прогноз [11, 12].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПЭ представляет собой патологию второй половины беременности, в основе которой лежит системная эндотелиальная дисфункция, обусловленная дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов, вырабатываемых плацентой. Основным проявлением «материнского синдрома» при ПЭ являются почки. В основе их поражения, представленного сочетанием гломерулярного эндотелиоза и повреждения подоцитов, лежит дефицит VEGF, обусловленный избыточным содержанием в циркуляции sFlt-1, блокирующим аутокринные и паракринные эффекты VEGF, направленные на поддержание структурно-функциональной целостности клубочков. Результатом его нарушения являются АГ, ПУ и снижение СКФ.

ПЭ является фактором риска ССЗ и ХБП в отдаленном будущем, а рождение «маловесных» детей сопряжено с развитием тПН у их матерей спустя многие годы после родов. Учитывая, что рано развившаяся ПЭ характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями и ассоциирована с

неблагоприятным исходом как для матери, так и для плода, вероятно, ее следует рассматривать как тяжелое заболевание беременных женщин, первично поражающее плаценту и приобретающее системный характер вследствие генерализации поражения сосудистого эндотелия. «Поздняя» ПЭ, в отличие от «ранней», скорее, представляет собой синдром, клинические проявления которого выражены в значительно меньшей степени, несмотря на общность механизмов развития. Правомерность такого предположения обоснована недавними сведениями о том, что гломерулярный эндотелиоз – морфологический феномен, обусловленный беременностью как таковой, и при локальных формах не проявляет себя клинически, что подтверждается обнаружением его гистологических признаков в биоптатах почек не только у пациенток с индуцированной беременностью АГ, но и у здоровых женщин в III триместре беременности [18, 20]. С этой позиции ПЭ представляет собой крайне выраженное проявление эндотелиоза [18], а «ранняя» ПЭ, с нашей точки зрения, вероятно, может рассматриваться как его катастрофический вариант, характеризующийся тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом для матери и плода.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart* 2004; 90: 1499–1504. doi.org/10.1136/hrt.2004.035444
2. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nature Clin Pract Nephrol* 2005; 1(2): 98–114. doi.org/10.1038/ncpneph0035
3. Hertig A, Watnick S, Strevens H. et al. How should women with pre-eclampsia be followed up? New insights from mechanistic studies. *Nature Clin Pract Nephrol* 2008; 4 (9): 503–509. doi.org/10.1038/ncpneph0880
4. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–683. doi.org/10.1056/NEJMoa031884
5. Maynard SE, Min JY, Lim KH et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649–658. doi.org/10.1172/JCI17189
6. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Intern* 2005; 67: 2101–2113. doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x
7. Phyllis A. Preeclampsia: a «nephrocentric» view. *Adv Chronic Kidney Rev* 2013; 20(3):280–286 doi.org/10.1053/j.ackd.2013.01.013
8. Тареева ИЕ. Нефрология: Руководство для врачей. Медицина, М., 2000; 464–473 [Tareeva I.E. Rukovodstvo dlya vrachej. Medicina, M., 2000; 464–473]
9. Fisher KA, Ahuja S, Luger AM et al. Nephrotic proteinuria with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 643–646. doi.org/10.1016/0002-9378(77)90646-9
10. Cohen AW, Burton NG. Nephrotic syndrome due to preeclamptic nephropathy in hydatidiform mole and coexistent fetus. *Obstet Gynaecol* 1979; 53: 130–134
11. Козловская НЛ, Меркушева ЛИ, Кирсанова ТВ и др. Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления «ранней» и «своевременной» преэклампсии. *Нефрология и диализ* 2013; 15(3): 206–215 [Kozlovskaya NL, Merkusheva LI, Kirsanova TV i dr. Vliyaniye disbalansa platsentarnykh faktorov angiogeneza na klinicheskie proyavleniya «rannej» i «svoevremennoj» preeklampsii. *Nephrology and Dialysis* 2013; 15(3):206–215]
12. Козловская НЛ, Меркушева ЛИ, Кирсанова ТВ и др. Дисбаланс плацентарных факторов ангиогенеза и клинические особенности «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Взгляд нефролога. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева* 2014; 1: 13–21 [Kozlovskaya NL, Merkusheva LI, Kirsanova TV i dr. Disbalans platsentarnykh faktorov angiogeneza i klinicheskie osobennosti «rannej» i «svoevremennoj» preeklampsii. Vzgljad nefrologa. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology* 2014; 1:13–21]
13. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 152–161. doi.org/10.1038/ki.1980.124
14. Moran P, Baylis PH, Lindheimer MD. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 648–652. doi.org/10.1097/01.ASN.0000051724.66235.E0
15. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (2): 1–180. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.12.005
16. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2008; 115(1): 109–112. doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01529.x
17. Schaffer N, Dill L, Cadden J. Uric acid clearance in normal pregnancy and preeclampsia. *J Clin Invest* 1943; 22:201–206. doi.org/10.1172/JCI101383
18. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2281–2284. doi.org/10.1681/ASN.2007020255
19. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: clinical manifestation and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007; 106:72–81. doi.org/10.1159/000101801
20. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110: 831–836. doi.org/10.1111/j.1471-0528.2003.02162.x
21. Gaber LW, Spargo BH. Pregnancy-induced nephropathy: The significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 317–323. doi.org/10.1016/S0272-6386-(87)80129-4
22. Heaton JM, Turner DR. Persistent renal damage following pre-eclampsia: A renal biopsy study of 13 patients. *J Pathol* 1985; 147: 121–126. doi.org/10.1002/path.1711470207
23. Saritas T, Moeller MJ. Pre-eclampsia, podocyturia and the role of parietal epithelial cells. *J Nat Rev Nephrol* 2014; 10:615–616. doi: 10.1038/nrneph.2014.163
24. Simon M, Grone H-J, Jöhren O et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am J Physiol* 1995; 37:24–250. doi.org/10.1152/ajprenal.1995.268.2.F240
25. Nakagawa T, Lan HY, Zhu HJ et al. Differential regulation of VEGF by TGF-beta and hypoxia in rat proximal tubular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287(4): 658–664. doi.org/10.1152/ajprenal.00040.2004
26. Kearney JB, Kappas NC, Ellerstrom C et al. The VEGF receptor flt-1 (VEGFR-1) is a positive modulator of vascular sprout formation and branching morphogenesis. *Blood* 2004; 103(12): 4527–4535. doi.org/10.1182/blood-2003-07-2315
27. Li B, Ogasawara AK, Yang R et al. KDR (VEGF receptor 2) is the major mediator for the hypotensive effect of VEGF. *Hypertension* 2002; 39(6): 1095–1100. doi.org/10.1161/01.HYP.0000018588.56950.7A
28. Suga S, Kim Y, Joly A et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF121) protects rats from renal infarction in thrombotic microangiopathy. *Kidney International* 2001; 60: 1297–1308. doi.

org/10.1046/j.1523-1755.2001.00935.x

29. Eremina V, Jefferson A, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129–1139. doi.org/10.1056/NEJMoa0707330

30. Bollee G, Patey N, Cazajous G et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 24: 682–685. doi.org/10.1093/ndt/gfn657

31. Ballermann BJ. Glomerular endothelial cell differentiation. *Kidney Int* 2005; 67:1668–1671. doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00260.x

32. Muller-Deile J, Schiffer M. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy. *J of Pregnancy* 2011; 2011: 6 pages. Article ID 176973. doi.org/10.1155/2011/176973

33. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology* 2009;33(3):130–137. doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010

34. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434. doi.org/10.1056/NEJMoa021491

35. Robinson E, Matulonis U, Ivy P et al. Rapid development of hypertension and proteinuria with cediranib, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010; 5(3): 477–483. doi.org/10.2215/CJN.0811109

36. Patel TV, Morgan GA, Demetri GD et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and soferenib. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(4):282–284. doi.org/10.1093/jnci/djm311

37. Yang R, Ogasawara AK, Zioncheck TF et al. Exaggerated hypotensive effect of vascular endothelial growth factor in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002;39(3):815–820. doi.org/10.1161/hy0302.105398

38. Okuda Y, Tsurumaru K, Suzuki S et al. Hypoxia and endothelin-1 induce VEGF production in human vascular smooth muscle cells. *Life Sciences* 1998; 63(6):477–484. doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00296-3

39. Зозуля ОВ, Рогов ВА, Пятакова НВ, Тареева ИЕ. Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом. *Терапевтический архив* 1997; 69(6):17–21 [Zozulya OV, Rogov VA, Pyatakova NV, Tareeva IE. Oksid azota: rol' v razvitii oslozhnenij beremennosti i v ih profilaktike u zhenshchin s gipertonicheskoj bolezn'yu i hronicheskim glomerulonefritom. *Terapevticheskij arhiv* 1997;69(6):17–21]

40. Sugimoto H, Hamanog Y, Charytan D et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *Journal of Biological Chemistry* 2003;278(15):12605–12608. doi.org/10.1074/jbc.C300012200

41. Henaou DE, Mathieson PW, Saleem MA et al. A novel renal perspective of preeclampsia: a look from the podocyte. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(5): 1477. doi:10.1093/ndt/gf1804

42. Garovic V, Wagner S, Petrovic L et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 1136–1143. doi.org/10.1093/ndt/gfl711

43. Garovic VD, Wagner SJ, Turner ST. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia. *Am J Obst Gynecol* 2007; 196: 320–327. dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.007

44. Aita K, Etoh M, Hamada H et al. Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia. *Nephron Clin Practice* 2009; 112: 65–70. doi: 10.1159/000213083

45. Craici I M, Steven J. Wagner, Kent R. Bailey et al. Podocyturia Predates Proteinuria and Clinical Features of Preeclampsia. *Hypertension* 2013;61:6 1289–1296. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01115

46. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335:974. doi.org/10.1136/bmj.39335.385301.BE

47. Rodie V, Freeman DJ, Sattar N et al. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy. *Atherosclerosis* 2004; 175(2): 189–202. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.038

48. Vikse B, Lorentz M. Irgens et al. Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. *Engl J Med* 2008; 359: 800–809. doi.org/10.1056/NEJMoa0706790

49. Munkhaugen J, Vikse BE. New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 3 pages. doi:10.1093/ndt/gfp341

50. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1129–1132. doi.org/10.1093/ndt/14.5.1129

51. Nisell H, Lintu H, Lunell NO et al. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102: 876–881. doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb10874.x

52. Abbate M, Zoja C, Rumuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2974–2984. doi.org/10.1681/ASN.2006040377

53. Murakami S, Saitoh M, Kubo T et al. Renal disease in woman with severe preeclampsia or gestational proteinuria. *Obstet Gynaecol* 2000; 96: 945–949. doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01055-3

54. Reiter L, Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 883–887. doi.org/10.1016/S0272-6386(12)81055-9

55. Ihle BU, Long P, Oats J. Early onset preeclampsia: Recognition of underlying renal disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294:79. DOI: 10.1016/0020-7292(87)90109-3

56. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N et al. First – trimestre prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53: 812–818. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977

#### Сведение об авторах:

Меркушева Людмила Игоревна, канд. мед. наук  
Россия, 117197, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, врач-нефролог. Тел.: 8(495) 531-44-44, e-mail milka0013@mail.ru

Liudmila I. Merkusheva, MD, PhD

Affiliations: Russia, 117197, Moscow, ac. Oparina str. 4, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academical V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, e-mail:milka0013@mail.ru.

Проф. Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук  
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета. Тел.: 8(499) 248-53-11, e-mail nkozlovskaya@yandex.ru

Prof. Natalia L. Kozlovskaya, MD, PhD, DSci  
Affiliations: Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya, 8-2 str., First Moscow State Medical Sechenov University, Department of Internal and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine, e-mail nkozlovskaya@yandex.ru.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 15.11.2017

Принята в печать: 01.02.2018

Article received: 15.11.2017

Accepted for publication: 01.02.2018

© Е.И.Прокопенко, 2018  
УДК 616.61-001-036.11 : 618.2/3  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-39-49

*Е.И. Прокопенко*\*

## ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И БЕРЕМЕННОСТЬ

Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

*E.I. Prokopenko*

## ACUTE KIDNEY INJURY AND PREGNANCY

Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Doctors improvement faculty, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F.Vladimirsky, Moscow, Russia

### РЕФЕРАТ

Острое повреждение почек (ОПП) в акушерстве – серьезное осложнение беременности, родов и послеродового периода, которое может оказывать негативное влияние на исход беременности как для матери, так и для плода. В настоящее время в развивающихся странах частота ОПП во время беременности и в послеродовом периоде составляет 4–26% всех беременностей, а в экономических развитых регионах мира – не более 2,8%. Частота акушерского ОПП, требующего проведения диализа, равна 1:10 000 беременностей. Причинами повреждения почек у беременных могут быть гипертензивные расстройства, различные варианты тромботической микроангиопатии (HELLP-синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, катастрофический антифосфолипидный синдром), острый жировой гепатоз беременных, акушерские кровотечения, сепсис и септический шок. В статье рассматриваются критерии диагностики, биомаркеры, сроки развития ОПП при беременности, принципы лечения и профилактики данного осложнения в акушерстве.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, беременность, роды, преэклампсия, HELLP-синдром, тромботическая микроангиопатия

### ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) in obstetrics is a serious complication of pregnancy, delivery and the postpartum period, which can have a negative impact on the outcome of pregnancy for both the mother and the fetus. Currently, in developing countries the incidence of AKI during pregnancy and in the postpartum period is 4-26% of all pregnancies, and in the economically developed regions of the world – not more than 2.8%. The frequency of obstetric AKI requiring dialysis is 1:10,000 pregnancies. The causes of kidney injury in pregnant women can be hypertensive disorders, various types of thrombotic microangiopathy (HELLP syndrome, atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, catastrophic antiphospholipid syndrome), acute fatty liver of pregnancy, obstetric hemorrhages, sepsis and septic shock. The article discusses the diagnostic criteria, biomarkers and timing of development of AKI in pregnancy, the principles of treatment and prevention of this complication in obstetrics.

**Keywords:** acute kidney injury, pregnancy, delivery, preeclampsia, HELLP syndrome, thrombotic microangiopathy

### Определение, критерии и эпидемиология акушерского острого повреждения почек

Острое повреждение почек (ОПП) в акушерстве представляет собой одно из самых серьезных осложнений беременности, родов и послеродового периода, которое может оказывать негативное влияние на исход беременности как для матери, так и для плода. ОПП – понятие, которое вошло в медицинскую терминологию сравнительно недавно и практически заменило термин «острая почечная недостаточность». Формирование представлений об ОПП началось в 2002 г. и

прошло через целый ряд этапов с подключением к разработке критериев и классификаций различных международных медицинских организаций [1]. В окончательное оформление понятия ОПП большой вклад внесла группа экспертов KDIGO, которой в 2012 г. были подготовлены подробные Клинические рекомендации, в той или иной степени ставшие основой для разработки многих национальных рекомендаций по ОПП, в том числе – отечественных [2, 3].

ОПП – это быстрое развитие дисфункции органа (почек) в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных по-

\*Прокопенко Е.И. E-mail: renalnephron@gmail.com

вреждающих факторов. В практической медицине ОПП следует определять при наличии как минимум одного из следующих критериев [2, 3]:

- нарастание креатинина сыворотки  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) в течение 48 ч;
- нарастание креатинина сыворотки более, чем в 1,5 раза от исходного, которое, как известно или предполагается, произошло в течение 7 сут;
- объем мочи  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение 6 ч.

Согласно рекомендациям, в соответствии с уровнем сывороточного креатинина и объемом выделенной мочи выделяют три стадии ОПП (табл. 1).

При наличии у пациента критериев ОПП в срочном порядке должна быть проведена диагностика, направленная на определение основного патогенетического варианта ОПП – преренального (связанного с гипоперфузией почек в результате нарушений системной гемодинамики), постренального (обструктивного) или ренального (обусловленного прямым повреждением основных структур органа – клубочков, внегломерулярных сосудов, канальцев и интерстиция), что определяет прогноз и тактику ведения больного. Однако следует помнить о том, что деление ОПП на указанные выше патогенетические варианты достаточно условно, хотя и полезно в клинической практике.

Акушерское ОПП представляет собой серьезную медицинскую проблему прежде всего для развивающихся стран с невысоким уровнем экономического развития. В мире в целом с конца 50-х годов XX века наблюдалось постоянное снижение частоты акушерского ОПП – с 20–40% до менее 10% в настоящее время, причем наиболее выраженным было это снижение в странах Европы и Северной Америки с хорошо организованной системой наблюдения беременных и родовспоможения [4–7]. По разным источникам, в настоящее время в развивающихся странах частота ОПП у беременных и родильниц составляет 4–26%, а в экономических развитых регионах мира – 1–2,8% или менее 1% [8]. Частота акушерского ОПП, требующего проведения диализа, равна 1 : 10 000 беременностей [9]. В то же

время, ретроспективные когортные исследования, проведенные в Канаде и США, показали некоторый рост данного показателя в последние годы: в Канаде – с 1,6 случаев на 10 000 родов в 2003 г. до 2,3 на 10 000 родов в 2007 г., а в США – с 2,3 до 4,5 случаев на 10 000 родов за 10-летний период с 1998 по 2008 г. [6, 10]. Весьма вероятно, что мы наблюдаем не истинный рост частоты ОПП, ассоциированного с беременностью, а улучшение выявляемости данного осложнения в связи с использованием новых высокочувствительных критериев ОПП и более тщательным наблюдением беременных группы риска. Косвенно это предположение подтверждается тем фактом, что частота акушерского ОПП, требующего диализного лечения, снижается. С другой стороны – тенденция к увеличению возраста женщин, вынашивающих беременность, повышение доступности вспомогательных репродуктивных технологий, безусловно, повышают риск развития акушерского ОПП [11].

Ряд авторов считают, что критерии ОПП, принятые в общей популяции (см. выше), не подходят для акушерской практики из-за выраженных физиологических изменений мочевого выделительной системы у беременных. Однако общепринятые критерии акушерского ОПП пока не разработаны [12]. В качестве критериев ОПП при беременности предлагается использовать один из трех вариантов быстрого повышения:

- быстрое повышение относительной концентрации сывороточного креатинина на 0,1–0,5 мг/дл от исходного уровня;
- быстрое повышение абсолютной концентрации сывороточного креатинина выше 1–2 мг/дл;
- отсутствие снижения сывороточного уровня креатинина по сравнению с уровнем до беременности (в норме во время беременности креатинин должен снижаться, а СКФ – увеличиваться) [5, 6, 10, 12–21].

По-видимому, в отсутствие утвержденных специальных критериев ОПП во время беременности для диагностики акушерского ОПП могут быть использованы приведенные выше в табл. 1 критерии KDIGO [2, 3].

Таблица 1

**Стадии острого повреждения почек (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек Clinical Practice Guideline..., 2012) [2]**

Стадия	Креатинин сыворотки	Объем выделяемой мочи
1	В 1,5–1,9 раза выше исходного или повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ( $\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/ч за 6–12 ч
2	В 2,0–2,9 раза выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч за $\geq 12$ ч
3	В 3 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ( $\geq 353,6$ мкмоль/л) или, начало ЗПТ, или у больных моложе 18 лет снижение расчетной СКФ до $< 35$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	$< 0,3$ мл/кг/ч за $\geq 24$ ч или анурия в течение $\geq 12$ ч

### **Новые биомаркеры острого повреждения почек**

Хорошо известно, что сывороточный креатинин не является идеальным маркером почечной дисфункции из-за [22–24]:

- отсроченного его повышения после действия повреждающего фактора;
- несоответствия его повышения падению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с дефицитом мышечной массы, сепсисом, заболеваниями печени;
- зависимости уровня креатинина от приема некоторых лекарств, влияющих на тубулярную секрецию;
- зависимости от волемического статуса (дефицита объема или перегрузки жидкостью).

В настоящее время уже показана или изучается роль новых биомаркеров ОПП: субстанций, характеризующих клубочковую фильтрацию (цистатин С, гепсидин), маркеров воспалительного ответа и репарации (кальпротектин, интерлейкин-18, проэнкефалин, фактор роста гепатоцитов – HGF, ангиопоэтины 1 и 2), маркеров повреждения канальцевого аппарата (аланиновая аминопептидаза – ААР, n-глутатион S-трансфераза-nGST, молекула почечного повреждения-1 – KIM-1, печеночный связывающий жирные кислоты протеин-1 – L-FABP, нетрин-1, липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов – NGAL, ретинол-связывающий белок – RBP и др.) [25].

Однако уровень сывороточного цистатина С не коррелирует с клиренсом инулина у беременных и родильниц и по этой причине не рекомендуется для определения СКФ в акушерской практике [26]. Исследования других биомаркеров ОПП при беременности немногочисленны. Было установлено, что уровень NGAL в сыворотке коррелировал с уровнем сывороточного креатинина у беременных с артериальной гипертензией (АГ), а также с тяжестью АГ и уровнем мочевой кислоты [27, 28]. В то же время N. Моуаке и соавт. показали, что уровень NGAL в моче достоверно не различался на фоне преэклампсии (ПЭ) у пациенток с ОПП и без ОПП, поэтому авторы сделали вывод, что определение NGAL в моче не обладает ценностью для ранней диагностики ОПП при развитии ПЭ [29].

При изучении сразу нескольких биомаркеров у пациенток с ПЭ обнаружено, что уровни сывороточного цистатина С, мочевого ретинол-связывающего протеина, NGAL и KIM-1 в моче были значимо выше при ПЭ по сравнению с нормальным течением беременности, а использо-

вание комбинации всех указанных биомаркеров обладало очень высокой (составляющей около 100%) чувствительностью и специфичностью в диагностике ОПП [30].

### **Причины акушерского острого повреждения почек**

Этиология акушерского ОПП многообразна. Причинами повреждения почек у беременных и родильниц могут быть гипертензивные расстройства во время беременности [6, 7, 18, 21], различные варианты тромботической микроангиопатии (ТМА) [31–33], острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ), акушерские кровотечения [32, 34–36], сепсис и септический шок [16, 34]. У акушерских пациенток встречаются все патогенетические варианты ОПП: преренальный, ренальный и постренальный (табл. 2).

Некоторые из вышеперечисленных этиологических факторов повреждения почек специфичны для беременности – это, например, чрезмерная рвота беременных, HELLP-синдром, ОЖГБ, эмболия амниотической жидкостью или гидронефроз из-за сдавления увеличенной маткой [37]. Другие причины ОПП встречаются и вне беременности.

### **Сроки развития акушерского острого повреждения почек**

Для целого ряда причин акушерского ОПП имеются типичные сроки развития в период гестации (рисунок). Известно, что имеются два пика частоты развития ОПП в зависимости от сроков беременности: первый пик – между 7-й и 16-й неделями, а второй – между 34-й и 36-й неделями гестации [4, 19, 38].

Акушерское ОПП в ранние сроки беременности вызывается двумя основными причинами – чрезмерной рвотой беременных и септическими абортами [16, 20, 27]. В конце II и в III триместре беременности главными причинами ОПП являются гипертензивные расстройства, различные варианты тромботической микроангиопатии (ТМА), в том числе – HELLP-синдром, а также кровотечения и сепсис [6, 7, 12, 21]. Манифестация акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) происходит чаще в послеродовом периоде [32, 39].

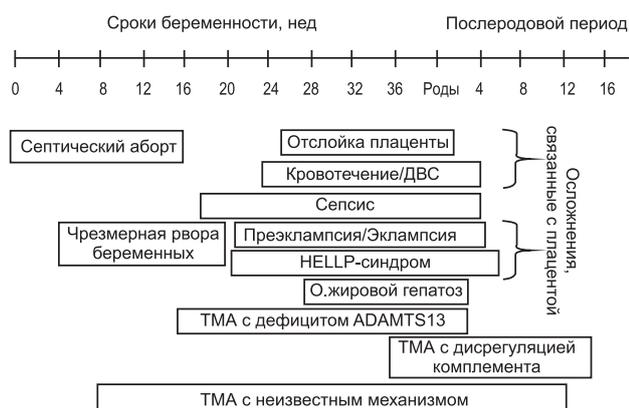
### **Чрезмерная рвота беременных и септический аборт**

Диагноз чрезмерной рвоты обычно несложно установить на основании характерных жалоб беременной в ранние сроки гестации и выраженного метаболического алкалоза [40]. Обычно наблюдаются потеря массы тела более 5% по сравнению с массой до беременности, повышение гематокри-

Таблица 2

### Возможные причины острого повреждения почек во время беременности и в послеродовом периоде

Патогенетический вариант	Причины
Преренальное острое повреждение почек	Чрезмерная рвота беременных
	Кровотечение
	Сердечная недостаточность
Ренальное острое повреждение почек	Острый канальцевый некроз
	Острый кортикальный некроз
	Тяжелая преэклампсия/HELLP-синдром
	Острый жировой гепатоз беременных
	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
	Атипичный гемолитико-уремический синдром
	Волчаночный нефрит
	Антифосфолипидный синдром
	Поражение почек при системных васкулитах
	Пиелонефрит
	Острый тубулоинтерстициальный нефрит
Постренальное острое повреждение почек	Эмболия амниотической жидкостью
	Тромбоэмболия легочной артерии
	Гидронефроз из-за сдавления увеличенной маткой
	Обструкция мочеточников камнем или опухолью
	Повреждение мочеточников или мочевого пузыря во время операции
	Инфравезикальная обструкция



Характерные сроки развития акушерского почечного повреждения в зависимости от его причины по F. Fakhouri (2012) с дополнениями [31].

TMA – тромботическая микроангиопатия, ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) – цинк-содержащая металлопротеаза, расщепляющая сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда.

та, кетонурия, возможно также небольшое повышение аминотрансфераз и умеренный гипертиреоз [41, 42]. В случаях выраженной дегидратации для профилактики ОПП требуются госпитализация, проведение инфузионной терапии и использование противорвотных препаратов [8, 40–42]. В развитых странах ОПП на фоне чрезмерной рвоты беременных в настоящее время встречается редко.

Проблема септического аборта наиболее актуальна для регионов мира с низким уровнем

социально-экономического развития [4, 16, 20]. ОПП при септическом аборте вызывается рядом факторов – снижением объема циркулирующей жидкости, артериальной гипотонией, нефротоксическим эффектом некоторых abortивных веществ, используемых при немедицинских абортах. Если сепсис вызван *Clostridium spp.*, высока вероятность летального исхода. Клинические симптомы включают боли в животе, рвоту, желтуху, развивающиеся в течение нескольких часов или дней после аборта. При обследовании выявляются олигурия, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, электролитные нарушения [4, 42]. Основные направления лечения таких пациенток – это соответствующая антибактериальная терапия, восполнение объема, коррекция электролитных нарушений, при необходимости – проведение гемодиализа [42, 43]. В ряде случаев необходима экстирпация матки как основного очага инфекции.

#### Гипертензивные расстройства во время беременности

К гипертензивным расстройствам во время беременности относят хроническую АГ, ПЭ, эклампсию, гестационную АГ и хроническую АГ с наложением ПЭ. Следует отметить, что гипертензивные расстройства являются основной причиной акушерского ОПП, смерти матери и плода, а также ассоциируются с внутриутробной задержкой роста плода [6, 18, 21, 42, 44]. Среди перечисленных главными этиологическими факторами

ОПП служат ПЭ и эклампсия. Уже упомянутое недавнее нарастание частоты акушерского ОПП в Канаде было связано преимущественно с гипертензивными расстройствами [6].

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся АГ в сочетании с протеинурией (равной или превышающей 0,3 г в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности [45]. ПЭ развивается вследствие дефекта плацентации и неполноценного ремоделирования сосудов миометрия – процессов, приводящих к ишемии плаценты. Состояние ишемии, в свою очередь, способствует гиперпродукции мощного ангиогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt1), являющейся растворимым рецептором сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что вызывает дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов и развитие эндотелиальной дисфункции, и, как следствие, полиорганной недостаточности [46–49].

В настоящее время выделяют умеренную ПЭ и тяжелую ПЭ. Тяжелая ПЭ – это ПЭ с тяжелой АГ и/или клиническими, и/или биохимическими, и/или гематологическими проявлениями. Основными критериями тяжелой ПЭ являются тяжелая АГ (с цифрами ДАД более или равно 110 мм рт. ст., САД более или равно 160 мм рт. ст.) и уровень суточной протеинурии, превышающий 5 г (протеинурия >5,0 г в 24-часовой пробе мочи или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 ч, или значение «3+» по тест-полоске) [45].

Имеются также дополнительные критерии тяжелой ПЭ, свидетельствующие о развитии полиорганной недостаточности:

- HELLP -синдром;
- устойчивые головные боли, рвота или другие церебральные или зрительные расстройства;
- нарушение функции почек (олигурия < 500 мл/сут, повышение уровня креатинина);
- острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром/ отек легких;
- отек диска зрительного нерва;
- нарушение функции печени (повышение ферментов АлАТ, АсАТ, ЛДГ);
- боли в эпигастрии/правом верхнем квадранте живота (перерастяжение капсулы печени, интестинальная ишемия вследствие нарушения кровообращения);
- тромбоцитопения и/или её прогрессирующее;

- внезапно появившиеся, нарастающие отеки на верхних, нижних конечностях или лице;

- подтверждение страдания плода (синдром задержки роста, маловодие, отрицательный нестрессовый тест).

Диагноз тяжелой ПЭ устанавливается при наличии ПЭ и одного или более критериев тяжелой ПЭ [45, 50–52].

Как известно, радикальным методом лечения ПЭ является родоразрешение. Однако в некоторых случаях удается пролонгировать беременность. Решение о времени родоразрешения основывается на гестационном сроке, состоянии матери и плода, а также на тяжести ПЭ. При умеренной ПЭ необходимы госпитализация в стационар для уточнения диагноза и тщательный мониторинг состояния беременной и плода, но при этом возможно пролонгирование беременности. Родоразрешение таким пациенткам показано при ухудшении состояния матери и плода. При тяжелой ПЭ необходимо быстрое решение вопроса о родоразрешении после стабилизации состояния матери, при возможности – после проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода в случае гестационного срока менее 34 нед и перевода матери в акушерский стационар третьего уровня [45]. Своевременное родоразрешение при ПЭ позволяет предотвратить если не развитие самого ОПП, то, по крайней мере, его тяжелых форм.

**Акушерская тромботическая микроангиопатия**

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) является основной причиной акушерского ОПП 2–3-й стадии, часто протекает с развитием полиорганной недостаточности и может приводить к гибели пациенток при несвоевременной диагностике и отсутствии адекватного лечения [53, 54]. ТМА – клинико-морфологический синдром, характеризующийся следующей триадой: тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией из-за окклюзии сосудов микроциркуляторного русла; поражением органов-мишеней – почек (с развитием острой и хронической почечной недостаточности), ЦНС, желудочно-кишечного тракта, легких и др. [3, 31, 33]. При ТМА в биоптатах пораженных органов обнаруживаются изменения артериол и капилляров в виде отека эндотелия, расширения субэндотелиального пространства с накоплением в нем рыхлого мембраноподобного материала, в то же время нет выраженных признаков воспаления сосудистой стенки.

Частота акушерской ТМА оценивается примерно как 1 случай на 25 000 беременностей, хотя

возможно, что на самом деле это осложнение при беременности встречается чаще. ТМА, ассоциированная с беременностью и родами, составляет 8–18% всех случаев ТМА [31]. Основные причины акушерской ТМА – HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), атипичный ГУС, катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС), тяжелые инфекции, прежде всего, сепсис. По оценке Американского общества гематологов, наиболее распространенной формой акушерской ТМА является HELLP-синдром – частота его встречаемости составляет примерно 1:100 беременностей [55]. Значительно реже наблюдаются ТТП и атипичный ГУС, каждое из этих заболеваний встречается с частотой 1:100 000 беременностей. Однако многие исследователи считают, что истинная частота акушерского атипичного ГУС недооценена, и в действительности она значительно выше.

HELLP-синдром (как следует из названия: H – Hemolysis, EL – Elevated Liver enzymes, LP – Low Platelets) характеризуется гемолизом, повышением печеночных ферментов, тромбоцитопенией. HELLP-синдром является причиной 40% всех случаев ОПП при беременности, но даже при тяжелом повреждении почек на фоне HELLP-синдрома прогноз для восстановления почечной функции в целом благоприятный, хотя у 10% женщин в последующем прогрессирует хроническая почечная недостаточность [31, 56]. Основной причиной ТТП является врожденный или приобретенный дефицит ADAMTS13 – металлопротеазы, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, а развитие атипичного ГУС обусловлено чрезмерной активацией альтернативного пути комплемента, связанной с мутациями генов, кодирующих белки-регуляторы активности

комплемента [32, 57–59]. Беременность является фактором, способствующим клинической манифестации и ТТП, и атипичного ГУС, хотя, как уже отмечено выше, типичные сроки появления симптомов ТМА при этих заболеваниях несколько различаются: для ТТП более характерно развитие во II и III триместре беременности, а для атипичного ГУС – в послеродовом периоде. Но следует помнить, что и атипичный ГУС у отдельных пациенток может развиваться во II–III и даже в I триместре беременности [31, 54].

Дифференциальная диагностика при акушерской ТМА представляет значительные трудности, поскольку, как видно из табл. 3, одни и те же симптомы с разной частотой наблюдаются при всех формах ТМА, ассоциированной с беременностью и родами.

Стоит отметить, что гемолиз и тромбоцитопения в наибольшей степени свойственны трем формам ТМА – HELLP-синдрому, ТТП и атипичному ГУС. Именно поэтому наиболее часто предметом дифференциальной диагностики являются эти состояния. Исключить ТТП можно лабораторным методом, поскольку активность металлопротеазы ADAMTS13 в плазме пациентки более 10% позволяет отвергнуть данное заболевание (если проба крови взята до начала плазмотерапии). С другой стороны – клинические симптомы HELLP-синдрома и акушерского атипичного ГУС поначалу настолько похожи, что в первые несколько суток от появления клинической симптоматики разграничить их очень сложно, тем более что абсолютно специфических, быстро определяемых лабораторных маркеров каждого из этих состояний нет. В данной ситуации важнейшим дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим отличить атипичный

Таблица 3

### Дифференциальный диагноз при тромботической микроангиопатии во время беременности по F. Bergmann и W. Rath (2015) [56]

Параметр	Преэклампсия	HELLP- синдром	ТТП	аГУС	АФС
Артериальная гипертензия	+++	+++	+	++	+
Протеинурия	+++	+++	+/-	+++	+/-
Боль в верхних отделах живота	+/-	+++	+/-	+/-	++
Неврологические нарушения	+	+	++	+/-	+
Тромбоцитопения	+	+++	+++	+++	+
Гемолиз	+/-	+++	+++	+++	+
Почечная дисфункция	+/-	+	+	++++	++
Повышение трансаминаз	+	+++	+/-	+/-	+++
ДВС-синдром	+/-	+	+/-	+/-	+++
Пик заболеваемости	III триместр	III триместр, после родов	II–III триместр	После родов	III триместр

Примечание. Частота – +/- иногда (0–20%), + средняя частота (20–50%), ++ часто (50–80%), +++ очень часто либо всегда (80–100%), ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром, АФС – антифосфолипидный синдром.

ГУС от HELLP-синдрома, является характер течения ТМА после родоразрешения. При HELLP-синдроме очевидная тенденция к снижению ЛДГ, росту количества тромбоцитов, улучшению состояния родильницы должна появиться к 3–4-м суткам после родов. Если после родоразрешения не наблюдается улучшения к этому сроку, сохраняется или прогрессирует почечная/полиорганная недостаточность, следует думать об атипичном ГУС.

Основным методом лечения при HELLP-синдроме являются немедленное родоразрешение и поддерживающая терапия. В лечении других форм акушерской ТМА большую роль играет плазмотерапия: плазмаферез и инфузии свежезамороженной плазмы, а атипичный ГУС у беременных и родильниц хорошо отвечает на специфическую комплемент-подавляющую терапию препаратом экулизумаб (в том числе, в случаях резистентности к плазмаферезу) [3, 39, 54]. Своевременное назначение комплемент-подавляющего лечения позволяет не только купировать тяжелые гематологические проявления аГУС и угрожающую жизни полиорганную недостаточность, но и полностью восстановить почечную функцию [60, 61].

#### **Острый жировой гепатоз беременных**

ОЖГБ – редкое осложнение беременности и неотложное состояние в акушерстве, которое развивается обычно после 34-й недели гестации и, как правило, сопровождается развитием ОПП [62–64]. Частота ОЖГБ – от 1:7000 до 1:20 000 беременностей [65]. ОЖГБ связан с генетическими дефектами ферментных систем печени: согласно современным представлениям, это осложнение беременности относят к митохондриальным цитопатиям. Развитие ОЖГБ в 3-м триместре беременности обусловлено, по-видимому, влиянием на организм матери, гетерозиготной по дефекту гена метаболизма жирных кислот, метаболизма плода, имеющего этот дефект в гомозиготной форме. Кроме того, беременность сама по себе может ухудшать функцию митохондрий. Избыточное количество жирных кислот плода высвобождается в кровоток матери, накапливается в ее печени и вызывает развитие печеночной недостаточности. Ранее материнская летальность при ОЖГБ достигала 90–100%, а в настоящее время составляет не менее 10–20% [12]. Диагноз основывается на клинических и лабораторных данных: обычно в III триместре беременности у беременной появляются боль в животе, мучительная изжога, тошнота, рвота, желтуха. Тяжесть поражения печени может варьировать от умеренного изолированного повы-

шения трансаминаз до фульминантной печеночной недостаточности с печеночной энцефалопатией. Характерны достаточно выраженная гипербилирубинемия, нормальный или повышенный уровень трансаминаз, коагулопатия, анемия и гипогликемия [66]. Поражение почек развивается по типу гепаторенального синдрома, при этом ОПП часто бывает неолигурическим. Нередко ухудшение почечной функции сочетается с протеинурией и отеками. ОЖГБ – диагноз исключения, поэтому пациентки должны быть обязательно обследованы на вирусные гепатиты и билиарную обструкцию. Методом лечения ОЖГБ являются поддерживающая терапия и немедленное родоразрешение, предпочтительно – с помощью кесарева сечения. Анемия и коагулопатия корректируются инфузией гемокомпонентов. Своевременное родоразрешение приводит к полному выздоровлению, и применение альбуминового диализа, экстренная трансплантация печени требуются лишь в редких случаях [42, 64, 67].

#### **Акушерский сепсис**

Важнейшая причина ОПП – акушерский сепсис [68]. В нашей стране смертность, связанная с сепсисом во время родов и в послеродовом периоде, достигает 3,6% в структуре материнской смертности [69]. Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию. Обязательными критериями для диагноза сепсиса являются очаг инфекции и наличие признаков полиорганной недостаточности. Синдром системного воспалительного ответа не является более обязательным критерием сепсиса, так как отсутствует у каждого восьмого пациента с тяжелым сепсисом. С развитием акушерского сепсиса ассоциированы несколько групп инфекций: инфекции, связанные с беременностью и/или специфически для беременности хирургическими процедурами (хориоамнионит, послеродовой эндометрит, инфекции после эпизиотомии, инфицирование шва на шейке матки и др.); инфекции, не связанные с беременностью, но чаще происходящие во время беременности (инфекции нижних мочевыводящих путей, пиелонефрит, вирусный гепатит, пневмония и др.); непредвиденные инфекции во время беременности (внебольничная пневмония, токсоплазмоз, цитомегалия, диссеминированная герпетическая инфекция и др.) и внутрибольничные инфекции (вентилятор-ассоциированная пневмония, катетер-ассоциированная инфекция и т.д.) [69]. Возбудителями могут быть грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы

и анаэробы. Значимыми факторами риска сепсиса в акушерстве являются возраст моложе 20 лет или 40 лет и старше, большой паритет родов, многоплодие, кесарево сечение, цервикальный серкляж, мертворождение, задержка продуктов зачатия, преждевременный разрыв плодных оболочек, ВИЧ-инфекция, хроническая сердечная и печеночная недостаточность, СКВ [70].

При лечении сепсиса и септического шока должен использоваться принцип «ранней целенаправленной терапии» [69, 71]. Данная терапия включает следующее:

- ранняя санация очага инфекции (в первые 6–12 ч после диагностики сепсиса и септического шока);
- инфузия кристаллоидов, при неэффективности – подключение вазопрессоров и инотропных препаратов;
- применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия;
- адьювантная терапия (ИВЛ, трансфузионная терапия, нутритивная поддержка, заместительная почечная терапия).

Вопрос о гистерэктомии для санации очага инфекции должен решаться коллегиально с учетом индивидуальных факторов. При развитии ОПП своевременно начатая диализная терапия улучшает прогноз для выздоровления и восстановления функции почек.

### **Острый кортикальный некроз**

Острый кортикальный некроз почек, ассоциированный чаще всего с массивными акушерскими кровотечениями, может быстро приводить к терминальной ХПН [4, 7, 8]. Хотя данное осложнение более характерно для развивающихся стран, оно может встречаться и в экономически благополучных регионах мира с хорошо организованной и финансируемой системой здравоохранения. Например, недавно во Франции была описана серия из 18 случаев ассоциированного с беременностью и родами острого кортикального некроза, которые наблюдались в 2009–2013 гг. [36]. У всех пациенток имелось акушерское кровотечение, при этом средняя кровопотеря составила  $2,6 \pm 1,1$  л. Гемодинамическая нестабильность и ДВС-синдром наблюдались у 5 и 11 из 18 женщин соответственно. Почечная недостаточность быстро прогрессировала, и пациентки нуждались в заместительной почечной терапии. Диагноз почечного кортикального некроза был установлен через 4–33 дня после родов. Через 6 мес 8 из 18 (44,4%) пациенток не восстановили почечную функцию и продолжали нуждаться в проведении регулярного гемодиализа.

Интересно, что у женщин с СКФ менее 15 мл/мин продолжительность лечения транексамовой кислотой была значимо больше, чем у пациенток с восстановившейся впоследствии почечной функции. Таким образом, в патогенезе акушерского острого кортикального некроза играет роль сочетание изменений эндотелия, свойственных беременности, с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием на фоне массивного кровотечения и применением по жизненным показаниям прокоагулянтов и ингибиторов фибринолиза, нередко на фоне сниженной перфузии почек при геморрагическом шоке [36]. Описанные факторы вызывают неконтролируемое тромбообразование в коре почек и необратимый частичный или диффузный кортикальный некроз. Понятно, что лечение уже развившегося кортикального некроза – малоперспективная задача. Проводятся в основном заместительная почечная терапия и динамический контроль функции почек с надеждой на ее восстановление. Основную роль играет профилактика острого кортикального некроза, которая заключается в предотвращении массивных акушерских кровотечений и своевременном адекватном восполнении кровопотери и обеспечении стабильной гемодинамики при развитии кровотечения.

### **Принципы ведения пациенток с акушерским острым повреждением почек**

Ведение пациенток с акушерским ОПП требует привлечения значительных материальных ресурсов и слаженной работы мультидисциплинарной команды врачей [11, 12, 19, 26, 72]. Крайне важно как можно раньше выявить причину ОПП [37]. Возможности выполнения биопсии почки у акушерских пациенток крайне ограничены, но в редких и тяжелых случаях при неэффективности проведения дифференциальной диагностики неинвазивными методами нефробиопсия может быть выполнена после оценки соотношения польза/риск [11]. Основными принципами ведения женщин с акушерским ОПП являются тщательный мониторинг состояния матери и плода, гемодинамическая стабилизация, лечение основного заболевания, исключение применения нефротоксичных лекарств, в том числе – нестероидных противовоспалительных препаратов [9, 65, 73]. Стабилизация гемодинамики предполагает инфузионную терапию для восполнения объема жидкости, коррекцию электролитных нарушений, восполнение кровопотери [12, 14]. У женщин с повышением АД требуется применение антигипертензивных препаратов. Заместительную почечную терапию

необходимо начинать своевременно, не дожидаясь критических изменений показателей гомеостаза, обусловленных ОПП. Показания к началу заместительной почечной терапии не отличаются от таковых вне беременности [9, 15, 72]. Чрезвычайно важным является устранение основной причины ухудшения почечной функции. Например, при развитии ПЭ – контроль АД, профилактика судорог и своевременное родоразрешение, при кровотечении – остановка кровотечения и восполнение кровопотери, при сепсисе – санация очага инфекции и адекватная антибактериальная терапия, при атипичном ГУС – комплемент-подавляющая терапия. В целом прогноз акушерского ОПП относительно благоприятный, но в случаях двустороннего кортикального некроза, атипичного ГУС, катастрофического АФС, системного некротизирующего васкулита высока частота перехода ОПП в хроническую почечную недостаточность. Следует подчеркнуть, что лучшей профилактикой акушерского ОПП являются тщательное наблюдение за течением беременности, своевременное выявление и лечение акушерских осложнений, планирование беременности и прегравидарная подготовка женщин с ХБП [8, 9, 11, 21, 74].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, акушерское ОПП является серьезным осложнением беременности, имеющим разнообразные причины и возникающим в различные сроки гестации. ОПП может оказывать серьезное негативное влияние на организм женщины и плода/новорожденного, вплоть до гибели плода и материнской смерти или развития хронической почечной недостаточности и ее прогрессирования до терминальной стадии. Оптимальным подходом является профилактика акушерского ОПП, включающая повышение информированности женщин об особенностях течения беременности, обеспечение высококачественного и доступного наблюдения в период гестации, квалифицированной акушерской помощи, ранней диагностики и своевременного лечения осложнений беременности.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Кучер АГ. Острое почечное повреждение и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив. *Нефрология* 2008; 12(3): 7–12 [Smirnov AV, Kajukov IG, Dobronravov VA, Kucher AG. Ostroe pochechnoe povrezhdenie i ostraja pochechnaja nedostatochnost': nekotorye uroki mezhdunarodnyh iniciativ. *Nefrologija*. 2008; 12(3): 7–12]

2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 1:1–126

3. Нефрология. Клинические рекомендации. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л., ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016; 816 с [Nefrologija. Klinicheskie rekomendacii. Shilov E.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L., red. GEOTAR-Media, M., 2016; 816 s]

4. Najar MS, Shah AR, Wani IA et al. Pregnancy related acute kidney injury: a single center experience from the Kashmir Valley. *Indian J Nephrol* 2008; 18: 159–161

5. Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011; 24(5): 554–563. doi: 10.5301/JN.2011.6250

6. Mehrabadi A, Liu SL, Bartholomew S, Hutcheon JA et al. Hypertensive disorders of pregnancy and the recent increase in obstetric acute renal failure in Canada: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2014; 349: g4731

7. Arrayhani M, El Youbi R, Sqalli T. Pregnancy-related acute kidney injury: experience of the Nephrology Unit at the University Hospital of Fez, Morocco. *ISRN Nephrol* 2013; doi: 10.5402/2013/109034

8. Acharya A, Santos J, Linde B, Anis K. Acute kidney injury in pregnancy-current status. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20(3): 215–222. doi: 10.1053/j.ackd.2013.02.002

9. Hildebrand AM, Liu K, Shariff SZ et al. Characteristics and outcomes of AKI treated with dialysis during pregnancy and the postpartum period. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(12): 3085–3091. doi: 10.1681/ASN.2014100954

10. Lunn MR, Obedin-Maliver J, Hsu CY. Increasing incidence of acute kidney injury: also a problem in pregnancy? *Am J Kidney Dis* 2015; 65(5): 650–654. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.007

11. Jim B, Garovic VD. Acute kidney injury in pregnancy. *Semin Nephrol* 2017; 37(4): 378–385. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.010

12. Machado S, Figueiredo N, Borges A et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *J Nephrol* 2012; 25(1): 19–30. doi: 10.5301/jn.5000013

13. Hou S., Peano C. Acute renal failure in pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 1998; 9(3): 261–266

14. Khanal N, Ahmed E, Akhtar F. Epidemiology, causes and outcome of obstetric acute kidney injury. In: Vijayakumar S, ed. *Novel insights on chronic kidney disease, acute kidney injury and polycystic kidney disease*. Rijeka, InTech, 2012; 67–81

15. Alsuwaida A. Challenges in diagnosis and treatment of acute kidney injury during pregnancy. *Nephrourol Mon* 2012; 4(1): 340–344. doi: 10.5812/kowsar.22517006.1608

16. Rahman S, Gupta RD, Islam N et al. Pregnancy related acute renal failure in a tertiary care hospital in Bangladesh. *J Med* 2012; 13: 129–132. doi: 10.3329/jom.v13i2.12739

17. Prakash J. The kidney in pregnancy: a journey of three decades. *Indian J Nephrol* 2012; 22: 159–167. doi: 10.4103/0971-4065.98750

18. Bentata Y, Housni B, Mimouni A et al. Acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: etiology and risk factors in an intensive care unit. *J Nephrol* 2012; 25(5): 764–775. doi: 10.5301/jn.5000058

19. Aggarwal RS, Mishra VV, Jasani AF, Gumber M. Acute renal failure in pregnancy: our experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25(2): 450–455. PMID: 24626025

20. Krishna A, Singh R, Prasad N et al. Maternal, fetal and renal outcomes of pregnancy-associated acute kidney injury requiring dialysis. *Indian J Nephrol* 2015; 25(2): 77–81. doi: 10.4103/0971-4065.136890

21. Jeon DS, Kim TH, Lee HH, Byun DW. Acute renal failure during pregnancy. *Open J Nephrol* 2013; 3: 11–12. doi:10.4236/ojneph.2013.31003

22. Thomas M, Blaine C, Dawnay A et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015; 87:62–73. doi: 10.1038/ki.2014.328

23. Schetz M, Gunst J, Van den Berghe G. The impact of using estimated GFR versus creatinine clearance on the evaluation of recovery from acute kidney injury in the ICU. *Intensive Care Med*

2014;40(11):1709–1717. doi: 10.1007/s00134-014-3487-1

24. Macedo E, Boucharad J, Soroko SH et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010; 14:R82. doi: 10.1186/cc9004

25. Saxena AR, Ananth Karumanchi S, Fan SL et al. Correlation of cystatin-C with glomerular filtration rate by inulin clearance in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2012; 31(1): 22–30. doi: 10.3109/10641955.2010.507845

26. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Critical Care* 2016; 20:299. doi: 10.1186/s13054-016-1478-z

27. Patel ML, Sachan R, Gangwar R et al. Correlation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury in hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013; 6: 181–186. doi: 10.2147/IJNRD.S45523

28. Sachan R, Patel M, Gaurav A et al. Correlation of serum neutrophil gelatinase associated lipocalin with disease severity in hypertensive disorders of pregnancy. *Adv Biomed Res* 2014;3:223. doi: 10.4103/2277-9175.145690

29. Moyake N, Buchmann E, Crowther NJ. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a diagnostic marker of acute kidney injury in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42(11):1483–1488. doi: 10.1111/jog.13088

30. Xiao J, Niu J, Ye X. et al. Combined biomarkers evaluation for diagnosing kidney injury in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2013; 32(4): 439–449. doi: 10.3109/10641955.2013.827203

31. Fakhouri F, Verceel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 2100–2106. doi: 10.2215/CJN.13121211

32. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 859–867. doi: 10.1681/ASN.2009070706

33. Bruel A, Kavanagh D, Noris M et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and post-partum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>

34. Patel ML, Sachan R, Radheshyam N, Sachan P. Acute renal failure in pregnancy: tertiary centre experience from north Indian population. *Niger Med J* 2013; 54(3): 191–195. doi: 10.4103/0300-1652.114586

35. Hassan I, Junejo AM, Dawani ML. Etiology and outcome of acute renal failure in pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009; 19: 714–717. doi: 11.2009/JCPS714717

36. Frimat M, Decambrom M, Lebas C et al. Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(1): 50–57. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.11.022

37. Ермоленко ВМ, Николаев АЮ. Острая почечная недостаточность: руководство. ГЭОТАР-Медиа, М., 2010; 240 с [Ermolenko VM, Nikolaev AJu. *Ostraja pochechnaja nedostatochnost': rukovodstvo*. GEOTAR-Media, M., 2010; 240 s]

38. Kumar KS, Krishna CR, Kumar VS. Pregnancy related acute renal failure. *J Obstet Gynecol India* 2006; 56(4): 308–310

39. Huerta A, Arjona E, Portoles J et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2017 Sep 11. pii: S0085-2538(17)30482-9. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022

40. Prakash J, Ganiger VC. Acute kidney injury in pregnancy-specific disorders. *Indian J Nephrol* 2017; 27(4):258–270. doi: 10.4103/0971-4065.202406

41. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35(3): 401–417, viii. doi: 10.1016/j.ogc.2008.04.002

42. Sahay M. Acute kidney injury in pregnancy. In: Sahay M, ed. *Basic nephrology and acute kidney injury*. Rijeka, InTech, 2012; 151–172

43. Srinil S, Panaput T. Acute kidney injury complicating septic unsafe abortion: clinical course and treatment outcomes of 44 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(11): 1525–1531. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01567.x

44. Ozimek JA, Eddins RM, Greene N et al. Opportunities for improvement in care among women with severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4): 509.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.022

45. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). М., 2016; 73 с [Gipertenzivnye rasstrojstva vo vremja beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Prejeklampsija. Jeklampsija. Klinicheskie rekomendacii (Protokol lechenija). M., 2016; 73 s]

46. Козловская НЛ, Меркушева ЛИ, Кирсанова ТВ и др. Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления «ранней» и «своевременной» преэклампсии. *Нефрология и диализ* 2013; 15(3): 206–215 [Kozlovskaja NL, Merkusheva LI, Kirsanova TV i dr. Vlijanie disbalansa placentarnyh faktorov angiogeneza na klinicheskie projavlenija «rannej» i «svoevremennoj» prejeklampsii. *Nefrologija i dializ*. 2013; 15(3): 206–215]

47. Никольская ИГ, Прокопенко ЕИ, Ватазин АВ, Будыкина ТС. Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии. *Нефрология и диализ* 2016; 18(4): 440–451 [Nikol'skaja IG, Prokopenko EI, Vatazin AV, Budykina TS. Angiogennye i antiangiogennye faktory u beremennyh s hronicheskoj boleznju pochek: rol' koeficienta sFlt-1/PlGF v prognozirovanii i diagnostike prejeklampsii. *Nefrologija i dializ* 2016; 18(4): 440–451]

48. Gurnadi JI, Mose J, Handono B et al. Difference of concentration of placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), and sFlt-1/PlGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy. *Bio Med Central* 2015; 8: 534–538. doi: 10.1186/s13104-015-1506-0

49. Herrais I, Simon E, Gomez-Arriaga PI et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 19009–19026. doi: 10.3390/ijms160819009

50. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J Pregnancy* 2012; 2012:586578. doi: 10.1155/2012/586578

51. Magee LA, Pels A, Helewa M et al. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36(5): 416–441

52. Hypertensive Disorders During Pregnancy. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London, RCOG Press; 2010

53. Mu J, Zhang J, Sunnassee A, Dong H. A case report of undiagnosed postpartum hemolytic uremic syndrome. *Diagn Pathol* 2015; 10: 89. doi: 10.1186/s13000-015-0278-0

54. Козловская НЛ, Коротчаева ЮВ. Атипичный гемолитико-уремический синдром в акушерской практике: первый российский опыт диагностики и лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2016; 16(6): 95–104 [Kozlovskaja NL, Korotchaeva JuV. Atipichnyj gemolitiko-uremicheskij sindrom v akusherskoj praktike: pervyj rossijskij opyt diagnostiki i lechenija. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2016; 16(6): 95–104]

55. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 644–648. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.644

56. Bergmann F, Rath W. The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(47): 795–802. doi: 10.3238/arztebl.2015.0795

57. Sadler JE. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112(1): 11–18. doi: 10.1182/blood-2008-02-078170

58. Volokhina EB, Westra D, van der Velden TJ et al. Complement activation patterns in atypical haemolytic uraemic syndrome during acute phase and in remission. *Clin Exp Immunol* 2015; 181(2): 306–313. doi: 10.1111/cei.12426

59. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(7): 2195–2202. doi: 10.1093/ndt/gfq010

60. Campistol JM, Arias M, Ariceta G. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2015; 35(5):421–447. doi: 10.1016/j.nefro.2015.07.005

61. Прокопенко ЕИ, Лихванцев ВВ, Ватазин АВ и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с беременностью: жизнеспасающая терапия экулизумабом. *Клиническая нефрология* 2016; 3–4: 63–68 [Prokopenko EI, Lihvancev VV, Vatazin AV i dr. Atipichnyj gemolitiko-uremicheskij sindrom, associirovannyj s beremennost'ju: zhiznespasajushhaja terapija jekulizumabom. *Klinicheskaja nefrologija* 2016; 3–4: 63–68]

62. Barber MA, Eguluz I, Martín A et al. Acute fatty liver of pregnancy: analysis of five consecutive cases from a tertiary centre. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(3):241–243. doi: 10.3109/01443610903452765

63. Sahai S, Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: causative and prognostic factors. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21(1):30–34. doi: 10.4103/1319-3767.151221

64. Sepulveda-Martinez A, Romero C, Juarez G. Causes and management of severe acute liver damage during pregnancy. *Rev Med Chil* 2015; 143(5):627–636. doi: 10.4067/S0034-98872015000500011

65. Siribamrungwong M, Chinudomwong P. Relation between acute kidney injury and pregnancy-related factors. *J Ac Dis* 2016; 5(1): 22–28. doi:10.1016/j.joad.2015.08.002

66. Papafragkakis H, Singhal S, Anand S. Acute fatty liver of pregnancy. *South Med J* 2013; 106(10): 588–593. doi: 10.1097/SMJ.000000000000007

67. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(11): 2520–2526. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03301.x

68. Mahesh E, Puri S, Varma V. et al. Pregnancy-related acute kidney injury: An analysis of 165 cases. *Indian J Nephrol* 2017; 27(2): 113–117. doi: 10.4103/0971-4065.194394

69. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения) утв. МЗ РФ 6 февраля 2017 г. Москва, 2017; 59 с. [Septicheskie oslozhnenija v akusherstve. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) utv. MZ RF 6 fevralja 2017 g. Moskva, 2017. 59 s.]

70. Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenham HA. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and after

birth: population-based study in the USA. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(8):1201–1206. doi: 10.1111/jog.12710

71. Galvão A, Braga AC, Gonçalves DR et al. Sepsis during pregnancy or the postpartum period. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36(6): 735–743

72. Acharya A. Management of acute kidney injury in pregnancy for the obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2016; 43(4): 747–765. doi: 10.1016/j.ogc.2016.07.007

73. Wiles KS, Banerjee A. Acute kidney injury in pregnancy and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Obstet Gynecol* 2016; 18(2):127–135

74. Ibarra-Hernández M, Orozco-Guillén OA, de la Alcantar-Vallín ML et al. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol* 2017; 30(6): 773–780. doi: 10.1007/s40620-017-0444-4

#### Сведения об авторе:

Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук  
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495) 684-57-91; e-mail: renalnephron@gmail.com  
Elena I. Prokopenko MD, PhD, DSci  
Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com

#### Конфликт интересов:

Е.И. Прокопенко является лектором образовательной программы компании «Алексион»

Поступила в редакцию: 01.12.2018

Принята в печать: 01.02.2018

Article received: 01.12.2018

Accepted for publication: 01.02.2018

© Л.В.Егшатын, Н.Г.Мокрышева, 2018  
УДК [ 616.61-036.12 : 66.046.41 ] -07-08  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-50-58

*Л.В. Егшатын<sup>1,2</sup>, Н.Г. Мокрышева<sup>1</sup>*

## ЭКТОПИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ЧАСТЬ 2. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, <sup>2</sup>кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

*L.V. Egshatyan<sup>1,2</sup>, N.G. Mokrysheva<sup>1</sup>*

## ECTOPIC CALCIFICATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. PART 2. THE METHODS OF DIAGNOSTICS AND THE EFFECTIVENESS OF THERAPY

<sup>1</sup>Centre of pathology of the parathyroid glands of Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>Department of Endocrinology and Diabetology of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

### РЕФЕРАТ

В первой части нашей статьи мы обсуждали классификацию и патогенез сосудистой кальцификации, также ее роль в увеличении риска сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с хронической болезнью почек. В настоящей статье представлен современный обзор литературы, обобщающий данные о методах диагностики и эффекта терапии на выраженность эктопической кальцификации при хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** вторичный гиперпаратиреоз, сосудистая кальцификация, эктопическая кальцификация, хроническая болезнь почек, диагностика кальцификаций, коррекция.

### ABSTRACT

In the first part of our article, we discussed the classification and pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease and its impact on increased cardiovascular morbidity and mortality. In this review are discussed the imaging methods and effects of supplementation on progression of ectopic calcification in chronic kidney disease.

**Keywords:** secondary hyperparathyroidism, vascular calcification, ectopic calcification, chronic kidney disease

### ВВЕДЕНИЕ

В первой части статьи мы обсудили патогенез эктопической кальцификации у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Показали, что она является важным суррогатным маркером риска и независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, увеличивая риск смерти в 3–4 раза [1]. В настоящей статье обсуждаются методы диагностики и влияние терапии на выраженность эктопической кальцификации. Эффективным методом оценки сосудистой кальцификации является компьютерная томография (КТ). Однако ее недостатком являются высокая стоимость и доза облучения, что ограничивает применение данного метода с целью скрининга. К

основным альтернативным методам оценки кальцификации мягких тканей и сосудов относят:

- рентгенографию брюшного отдела аорты в боковой проекции;
- рентгенографию тазовой области и кистей;
- эхокардиографию (Эхо-КГ);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) поверхностных сосудов.

К суррогатным маркерам оценки кальцификации можно отнести измерение пульсового давления и скорости пульсовой волны, а также толщины комплекса интима–медиа сонных артерий. Однако выявлено, что у пациентов с ХБП они обладают недостаточной диагностической ценностью.

Современные руководства по минеральным нарушениям указывают на большое число нерешенных вопросов, касающихся терапевтических подходов при эктопической кальцификации. До настоящего времени нет рандоми-

Егшатын Л.В. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ. Тел.: +7-926-860-79-55, E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

зированных, сравнительных, проспективных или наблюдательных крупных исследований, которые оценили бы эффект различных препаратов на выраженность кальцификации.

### **Методы диагностики эктопической кальцификации**

#### *Компьютерная томография*

После появления спиральных компьютерных томографов стало возможным определение как величины, так и плотности кальцифицированного участка. Выраженность кальцификации коронарных артерий определяется по шкале А. Agatston, предложенной в 1990 г. [2]. Авторами разработана стандартизованная количественная система оценки, основанная на коэффициенте рентгеновского поглощения и площади кальцификатов без введения контрастного вещества. Фактор плотности вычисляют по пиковой плотности зоны кальцификации, выражаемой в единицах Хаунсфилда (HU). Он принимается за 1 ед. для кальцификатов с плотностью 130–199 HU, 2 ед. – 200–299 HU, 3 ед. – 300–399 HU, 4 ед. – 400 HU и более. Алгоритм расчета кальциевого индекса (КИ) по А. Agatston разработан для систем электронно-лучевой томографии, использующих пошаговый режим с толщиной среза 3 мм. Поэтому при мультиспиральной КТ с тонкими срезами необходимо использовать корректирующие коэффициенты. Для преодоления этих ограничений T.Q. Callister и соавт. в 1998 г. предложен алгоритм подсчета объемного КИ [3]. Доказано, что данный коэффициент отличается лучшей воспроизводимостью [4]. Однако и он имеет ограничения: ложное увеличение размеров кальцификата и рассчитываемый объем кальция зависят от выбранного порога плотности.

Электронно-лучевая и мультиспиральная КТ считаются золотым стандартом в выявлении кальцификации и оценке её тяжести, однако они являются дорогостоящими и относительно малодоступны для широкого клинического применения.

#### *Магнитно-резонансная томография*

Возможности МРТ в выявлении коронарной кальцификации ограничены в связи с низким качеством получаемого изображения и недостаточностью доказательной базы. При увеличении концентрации кальция до 30% массы бляшки интенсивность T1-взвешенного изображения возрастает, но затем постепенно снижается, несмотря на продолжающийся рост содержания минерала [5].

#### *Внутрикоронарное ультразвуковое исследование (ВКУЗИ)*

ВКУЗИ в настоящее время является единственным методом, с помощью которого возможна ви-

зуализация патологии сосудистой стенки в проекции поперечного среза *in vivo*. По некоторым данным, чувствительность ВКУЗИ в диагностике кальцификаций достигает до 97%. Однако для кальцификатов площадью менее 0,05 мм<sup>2</sup> следует ориентироваться на высокую специфичность, так как чувствительность составляет в среднем 64% [5]. ВКУЗИ позволяет определить характер, глубину, длину и сектор кругового распространения кальцификатов. Неблагоприятным фактором в использовании ВКУЗИ, по сравнению с другими методами, является инвазивность и ограниченность визуализации (лишь часть коронарной системы). Следовательно, метод не может быть использован рутинно для скрининга заболеваний коронарных артерий [6].

В клинических рекомендациях по минеральным нарушениям при ХБП от 2009 г., разработанных инициативной группой по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] отмечается, что надежно выявлять кальцификацию сосудов (по крайней мере, выраженную) возможно с помощью нескольких простых тестов. Предложить в качестве стандарта скрининг всех пациентов с ХБП на предмет кальцификации сосудов авторам не позволила только некоторая разнородность полученных данных о результатах использования различных подходов к коррекции этой патологии в аспекте исходов лечения. KDIGO предлагают для рутинного скрининга использовать вместо дорогостоящей КТ рентгенографию брюшного отдела аорты в боковой проекции (учитывая меньшую лучевую нагрузку), а также Эхо-КГ. Тем более что при помощи стандартных рентгенологических исследований была выявлена статистически значимая взаимосвязь между кальцификацией коронарных артерий по шкале Агатстона и кальцификацией брюшного отдела аорты [7].

Национальные рекомендации, подготовленные комитетом экспертов Научного общества нефрологов России (НОНР, 2015) также рекомендуют использовать боковую абдоминальную рентгенографию с полуколичественной оценкой кальцификации аорты методом Каурпила, Эхо-КГ с оценкой кальцификации полуколичественной шкалой, а также предлагают проведение УЗИ поверхностных сосудов [8].

#### *Рентгенография*

Согласно международным и национальным рекомендациям для выявления кальцификации артерий, проводят рентгенологическое исследование



Рентгенограммы тазовой области и кистей рук для оценки кальцификации.

с полуколичественной оценкой кальцификации следующих областей:

- переднебоковая рентгенография брюшной полости;
- рентгенография тазовой области;
- рентгенография кистей рук.

Рекомендации KDIGO [7] предлагают простую оценку степени выраженности кальцификации по полуколичественной балльной шкале от 0 до 8 баллов. Для этого используют рентгенограммы тазовой области и кистей рук, каждая из которых делится двумя линиями на 4 участка (рисунок).

На снимке таза горизонтальная линия проходит по верхним краям обеих головок бедренных костей, вертикальная – по остистым отросткам позвонков. Снимки кистей делят горизонтальной линией по лучезапястному суставу. Этим методом оценивают кальцификацию подвздошных, бедренных, лучевых и фаланговых артерий по следующим критериям: 0 – нет кальцификации, 1 – кальцификация выявлена в 1-м из восьми изучаемых участков, далее баллы по всем участкам суммируют.

*Изотопное сканирование с технеция пирофосфатом*

В настоящее время радионуклидные методы исследования и лечения широко используют в различных областях научной и практической медицины. Выявлено, что отложения кальция в легких, желудке, миокарде, скелетных мышцах и почках плохо видны при рентгенологическом исследовании. С целью увеличения выявляемости можно применять изотопное сканирование с технеция пирофосфатом ( $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом), который называют «рабочей лошадью ядерной медицины» [9].

*Эхокардиография*

Эхо-КГ – это один из наиболее информативных методов диагностики заболеваний сердца и сосудов также в обнаружении кальцификации сердца и клапанов. Для оценки степени кальцификации

структур сердца используется полуколичественная шкала, разработанная В.Ю. Шило и соавт. (таблица) [10].

#### **Эффективность лекарственной терапии на выраженность кальцификации**

До настоящего времени нет рандомизированных, сравнительных, проспективных или наблюдательных крупных исследований, которые оценили бы эффект различных препаратов, направленных на коррекцию фосфорно-кальциевого обмена. Современные руководства указывают на большое количество нерешенных вопросов, касающихся терапевтических подходов при эктопической кальцификации у пациентов с ХБП. В то же время, результаты последних исследований указывают на дополнительные терапевтические стратегии, касающиеся профилактики кальцификации и возможностей снижения распространенности ССЗ.

*Фосфат-связывающие препараты*

В настоящее время дискутируется вопрос об отрицательном влиянии препаратов кальция на ССЗ, что требует дальнейшего изучения. В двой-

Таблица

#### **Полуколичественная шкала оценки степени кальцификации структур сердца**

Степень кальцификации	Баллы
Отсутствие кальциноза	0
Начальная кальцификация	0,5
Кальцификация концов створок клапанов или умеренное отложение кальция в фиброзных кольцах, не изменяющие рельеф миокарда	1,0
Кальцификация концов и тел створок или кальцификация на фиброзных кольцах с захватом до половины фиброзного кольца	2,0
Кальцификация створок с переходом на фиброзное кольцо или кальцификация фиброзного кольца с переходом на створки	3,0
Всё указанное выше с формированием гемодинамически значимого порока	4,0
При наличии кальцификации двух клапанов их показатели суммируют	

ном слепого плацебо-контролируемом исследовании 36 282 женщин в постменопаузе, принимавших 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D в день (в среднем в течение 7 лет), было отмечено снижение риска переломов бедра и отсутствие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [11].

У пациентов с ХБП фосфат-связывающие препараты на основе кальция эффективно снижают уровень неорганического фосфата, но при этом увеличивают риск гиперкальциемии, так как 20–30% принятого кальция поступает в кровоток. В условиях выраженной гиперфосфатемии и гиперкальциемии назначение препаратов кальция приводит к повышению сердечно-сосудистой летальности. Национальные и международные рекомендации [7, 8] предлагают отказаться от применения кальций-содержащих препаратов при гиперкальциемии, кальцификации сосудов/мягких тканей до развития внекостной кальцификации. Считается, что максимальная суточная доза элементарного кальция в препаратах должна составить 1,5 г, а суммарное потребление (включая потребление с пищей) не должно превышать 2,0 г/сут. У диализных пациентов при гиперкальциемии рекомендуют использовать диализный раствор с низким содержанием кальция.

Учитывая указанные ограничения, были созданы препараты, которые не абсорбируют кальций и не содержат алюминий – севеламера гидрохлорид и лантана карбонат. У нефрэктомизированных крыс Cozzolino и соавт. [12] сравнили эффекты севеламера и карбоната кальция. Оказалось, что севеламер, как и карбонат кальция, снижает уровень неорганического фосфата и паратиреоидного гормона (ПТГ), но первый из них не увеличивает уровень кальция, уменьшает уровень фосфорно-кальциевого произведения и предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек. У крыс, получающих севеламер, нефрокальциноз был менее выражен по сравнению с нелечеными уремическими крысами или крысами, получающими карбонат кальция [13]. В другом исследовании у экспериментальных крыс с аденин-индуцированной почечной недостаточностью севеламер уменьшал аортальную кальцификацию и улучшал течение почечной остеодистрофии [14]. По данным Collins и соавт. [15] за 17 мес наблюдения, частота госпитализаций гемодиализных пациентов, принимающих севеламер, была ниже, чем у пациентов группы контроля.

#### *Препараты витамина D*

Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены в тонкой кишке, костях, почках, поджелудочной же-

лезе, скелетных мышцах, сосудистых гладкомышечных клетках, клетках костного мозга, лимфоцитах и т.д. [16]. К основным функциям витамина D относят поддержание кальциевого гомеостаза, к плейотропным – его ингибиторное влияние на системы провоспалительных цитокинов и ренин-ангиотен-альдостерон [17, 18]. Витамин D подавляет также секрецию связанного с ПТГ пептида. Поскольку этот пептид – эндогенный ингибитор кальцификации, уменьшение его количества может быть ключевым фактором в патогенезе сосудистой кальцификации. С одной стороны, агонисты VDR препятствуют развитию атеросклероза путем увеличения выработки антиатерогенных лимфоцитов, снижения синтеза ИЛ-1 и ИЛ-6, ингибирования синтеза коллагена I типа, остеобластспецифичных факторов транскрипции и т.д. С другой – экспериментально доказано, что кальцитриол может стимулировать кальцификацию, способствуя отложению минеральных депозитов в меди за счет увеличения содержания в крови кальция и неорганического фосфата [19, 20]. Необходимо отметить, однако, что концентрация кальцитриола в этих исследованиях значительно превышала физиологические значения.

В эпидемиологических [21] и когортных исследованиях [22, 23] доказана отрицательная взаимосвязь между концентрацией витамина D и риском развития сердечно-сосудистых событий [24]. Также выявлена отрицательная взаимосвязь с жесткостью аорты в общей популяции, у женщин в период постменопаузы, у детей с ХБП, у пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом после поправки на основные факторы риска [25, 26].

У экспериментальных мышей с LDL<sup>-/-</sup> геном при индицировании ХБП и кормлении пищей, богатой холестерином, и терапии кальцитриолом или парикальцитолом развивалась дозозависимая кальцификация клапанов сердца. В дозах, достаточных для подавления уровня ПТГ, активаторы VDR защищали от кальцификации аорты, однако, при увеличении дозы вызывали прямо противоположный эффект [27]. Учитывая этот факт и то, что активаторы VDR увеличивают остеобластную поверхность кости и стимулируют остеогенез (парикальцитол в большей степени по сравнению с кальцитриолом), они могут быть использованы для профилактики кальцификации аорты даже при почечной остеодистрофии с низким обменом [28].

Меньший кальциемический и фосфатемический потенциал парикальцитолом против кальци-

триола и доксикальциферола обусловлен различиями в кишечной абсорбции [29]. Преимущество парикальцитолола, скорее всего, связано со способностью умеренно повышать уровни неорганического фосфата и кальция, с более высоким кальцитриол-неклассическим потенциалом, например, в регулировании ренин-ангиотензиновой системы или ингибировании пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток [30].

Hirata и соавт. [31] оценили эффективность 22-оксикальцитриола, аналога с меньшим кальциемическим эффектом, в коррекции вторичного гиперпаратиреоза и кальцификации мягких тканей у нефрэктомированных крыс. Несмотря на схожесть в подавлении ПТГ, ухудшение остаточной функции почек, тубулоинтерстициальные изменения, нефрокальциноз и кальцификация сосудов были меньше, чем в группе кальцитриола.

На сегодняшний день нет аналогов витамина D, которые полностью были бы селективными и не повышали сывороточные уровни кальция или фосфата. Но в то же время они не превосходят эффекты кальцитриола или альфа-кальцидола [32].

#### *Кальцимитетики*

Отличительной особенностью кальцимитетиков от препаратов витамина D является способность одновременно снижать уровень ПТГ и фосфорно-кальциевое производство [33–35]. До сих пор неизвестно, связаны ли эффекты кальцимитетиков на сердечно-сосудистую систему со снижением уровня ПТГ, кальция и фосфорно-кальциевого производства, или они имеют прямое воздействие на сосудистую стенку и липидный обмен. В сосудах [36] и жировой ткани [37] также содержатся кальций-чувствительные рецепторы, через которые кальций оказывает модулирующее действие на дилатацию сосудов [36] и подавляет дифференцировку преадипоцитов [37]. Таким образом, кальцимитетики могут оказывать благотворное влияние на факторы риска атерогенеза [38].

С внедрением цинакальцета в клиническую практику стало возможным повлиять на исходы минерально-костных нарушений: отмечено снижение потребности в паратиреоидэктомии на 93%, переломов костей – на 54%, госпитализаций из-за ССЗ – на 39% в сравнении с плацебо [39]. В наблюдательном исследовании Block и соавт. [40] прием цинакальцета был ассоциирован со снижением сердечно-сосудистой и общей смертности у гемодиализных пациентов. Учитывая значительный вклад кальцификации сосудов и клапанов сердца в увеличение сердечно-сосудистой смертности,

в рандомизированном контролируемом исследовании ADVANCE [41] сочетание цинакальцета с низкими дозами витамина D ослабляло прогрессирование сосудистой кальцификации (особенно клапанов сердца).

Национальные рекомендации НОНР предлагают при вторичном гиперпаратиреозе у пациентов с ХБП 5D препаратом выбора считать цинакальцет [8].

#### *Тиосульфат натрия (ТСН)*

Механизм действия ТСН состоит в растворении солей кальция, включенных в ткань. Дозы препарата по данным различных источников варьирует от 5 до 25 г три раза в неделю в течение многих месяцев. По данным небольшого количества исследований, описанных в литературе, также нашего собственного опыта, выявлено, что применение препарата уменьшает выраженность кальцифицирующей уремической артериолопатии через несколько недель, а через 6 мес – приводит к полному исчезновению. Также показано, что, обладая антиоксидантными свойствами, ТСН улучшает состояние эндотелия сосудов [42].

#### *Варфарин*

В эксперименте и клинике показано, что спонтанная или вызванная варфарином недостаточность витамина К приводит к снижению минеральной плотности кости и усилению сосудистой кальцификации [43]. Следовательно, при отсутствии противопоказаний и наличии тяжелой эктопической кальцификации или кальцифицирующей уремической артериолопатии прекращение его приема может улучшить клинические исходы. Витамин К является кофактором фермента гамма-глутаматкарбоксилазы, катализирующей гамма-карбоксилирование остатков глутамата некоторых специфических белков. Эти белки участвуют в свертывании крови, формировании костной ткани и кальцификации мягких тканей (остеокальцин и матриксный  $\gamma$ -карбоксиглутамат-содержащий белок), передаче химических сигналов в клетку (белок Gas growth arrest-specific-6). Экспериментально выявлено снижение медиальной кальцификации, индуцированной варфарином, при воздействии статинов [44]. Механизмом такого влияния может быть торможение апоптоза за счет активации гена Gas-6. Ген Gas-6 является фактором роста, активация которого защищает клетки от апоптоза.

#### *Статины*

Статины увеличивают активацию гена Gas-6, препятствуя апоптозу и отложению кальциевых депозитов в сосудистой стенке артерий. Защита

сосудистой стенки зависит также от увеличения статинами выработки NO-синтазы [45].

Под влиянием статинов выявлено снижение кальцификации сосудистых гладкомышечных клеток человека, выработки ими щелочной фосфатазы, подавление мевалонатного пути биосинтеза холестерина и пренилирование белков Rho [46].

Экспериментально показано, что статины по-разному регулируют кальцификацию в миофибробластах аортального клапана (свиньи) и остеобластах костной ткани (грызунов) [47]. В миофибробластах аортального клапана они ингибируют формирование узелков кальцификации и выработку щелочной фосфатазы, а в остеобластах, наоборот, формируют узелки и увеличивают синтез щелочной фосфатазы по сравнению с группой контроля.

Другой механизм, посредством которого статины оказывают влияние на минеральный состав скелета, открыт Mundy и соавт. Выявлена активация промотора морфогенетического костного протеина-2 – фактора роста, обуславливающего пролиферацию и созревание остеобластов с интенсификацией формирования костной ткани [48].

Однако данные о влиянии статинов на кальцификацию противоречивые, в других работах не выявлен регресс кальцификации коронарных артерий и аортального клапана [49, 50].

#### *Бисфосфонаты (БФ)*

Как было показано в первой части нашей статьи, костная и сосудистая ткани имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксипапатитом, остеопонтин, костный морфогенный белок, матриксный Gla-белок, коллаген типа I, остеоонектин, остеокальцин и др.

В конце 90-х годов XX века стало известно, что синтез холестерина и активация остеокластов происходят при участии единого каскада биохимических процессов [51]. Синтез холестерина происходит в несколько этапов. 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А под влиянием редуктазы ГМК-КоА (подавляемый статинами энзим) превращается в мевалонат. Далее мевалонат превращается в геранилпирофосфат, который, в свою очередь, – в фарнезилпирофосфат при участии фарнезилпирофосфатсинтетазы, активность которой ограничивается БФ. В завершение образуются сквален и, наконец, холестерин. БФ

могут способствовать снижению формирования пенистых клеток в атеросклеротически пораженном участке, блокировать кальциевые каналы в сосудистых гладкомышечных клетках, уменьшая перегрузку клетки кальцием [52, 53]. Таким образом, наряду с антирезорбтивной активностью, спектр фармакологических свойств БФ включает и тормозящее влияние на процессы минерализации как тканей скелета, так и мягких тканей. Первая работа по изучению эффекта БФ на кальцификацию проведена в 2001 году. Показано ингибирование БФ медиакальциноза артерий, вызванное варфарином либо его комбинацией с витамином D, в дозах, необходимых для ингибирования костной резорбции, без влияния на минерализацию костной ткани и динамики уровня кальция и фосфора [54].

Терапия БФ не сопровождалась прогрессированием кальциноза аорты и коронарных артерий у пациентов с постменопаузальным остеопорозом, сахарным диабетом, ХБП, в том числе на терминальной стадии и получающих лечение гемодиализом [55, 56]. В исследовании Agiyoshi и соавт. [57] у диализных пациентов выявлено снижение кальцификации аорты на фоне приема этидроната по сравнению контрольной группой.

БФ хорошо зарекомендовали себя в лечении различных вариантов первичного и вторичного остеопороза. Однако, несмотря на положительное влияние на костную ткань и сосудистую кальцификацию, их применение при ХБП ограничено из-за высокого риска развития адинамической костной болезни, которая так же, как и остеопороз, ассоциирована с риском развития эктопической кальцификации. Национальные и международные руководства [7, 8] рекомендуют при ХБП 1–2 ст., также ХБП С3 ст. и нормальном уровне ПТГ, пациентам с остеопорозом и/или высоким риске переломов, так же как в общей популяции, проводить лечение БФ в соответствии с критериями ВОЗ. При ХБП С3 ст. с биохимическими отклонениями, низкой МПК и/или патологическими переломами необходимо принимать во внимание выраженность отклонений, скорость прогрессирования ХБП и рассмотреть возможность выполнения биопсии костной ткани перед терапией БФ, а при ХБП 4–5D перед назначением антиостеопоротических препаратов необходимо проведение биопсии кости с целью определения типа остеодистрофии.

#### *Магний*

Выявлено, что магний уменьшает кальцификацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro*,

однако механизм этого до сих пор неизвестен. Предполагается, что данный эффект достигается ингибированием  $wnt/\beta$ -катенин сигнального пути магнием [58].

Экспериментально выявлено, что назначение кальцитриола при ХБП ассоциировано с повышенной встречаемостью внескелетной кальцификации. При этом добавление магния к терапии приводит к уменьшению выраженности кальцификации в брюшной аорте на 51%, подвздошных артериях – на 44%, сонных артериях – на 46% по сравнению с контролем. Уменьшение содержания кальция в сосудах было связано с увеличением магния в них на 20–50%. Выявлено, что назначение кальцитриола связано со снижением TRPM7 белка ( $\approx$  на 11%), а комбинированное лечение – увеличением экспрессии мРНК в 1,7 раза, а TRPM7 белка в 6,8 раза по сравнению с кальцитриолом. Таким образом, добавлением магния к терапии можно повлиять на нежелательный эффект кальцитриола, что приведет к увеличению числа потенциальных пациентов с ХБП, получающих терапию кальцитриолом [59].

*Рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон – терипаратид*

Исследования показали, что назначение терипаратида способствует синтезу остеопонтина в клапанах сердца, что сопровождается снижением кальцификации створок. Его применение, возможно, могло бы явиться действенным средством в коррекции гипопаратиреоза и низкообменного метаболизма костной ткани, но опыт его применения у пациентов с ХБП ограничен, и это незарегистрированное показание для препарата.

Экспериментально на мышцах с недостаточностью белка рецепторов к ЛПНП показано двойное действие терипаратида, приводящее к угнетению кальцификации аортальных клапанов и увеличению плотности костей, что является особенно ценным [60].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП характеризуется нарушением минерально-костного метаболизма, кальцификацией мягких тканей и сосудов, что увеличивает риск неблагоприятных исходов. Современные руководства для оценки эктопической кальцификации у пациентов с ХБП С3–5D стадии вместо КТ предлагают использовать рентгенографию, эхокардиографию и ультразвуковое исследование артерий, учитывая их меньшее облучение и низкую стоимость. Важным шагом в коррекции минерально-костных нарушений являются терапевтические воздействия,

способные замедлить прогрессирование или даже привести к регрессу эктопической кальцификации у пациентов с ХБП.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Renneberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1):185–197
2. Agatston A, Janowitz W, Hildner F et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(4):827–832
3. Callister TQ, Cooil B, Raya SP et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208: 807–814
4. Detrano CR, Anderson M, Nelson J et al. Coronary calcium measurements: Effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility – MESA study. *Radiology* 2005; 236: 477–484
5. Терновой СК, Морозов СП, Насникова ИЮ и др. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий: современные возможности и перспективы. *Тер арх* 2009;81(4): 79–82 [Ternovoi SK, Morozov SP, Nasnikova Iyu i dr. Multislice computed tomography of the coronary arteries: current opportunities and perspectives. *Ter. Arch* 2009;81(4):79–82. Russian]
6. Scott DS, Arora UK, Farb A et al. Pathologic validation of a new method to quantify coronary calcific deposits in vivo using intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2000; 85(1):37–40
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidn Int* 2009; 76 (113): 1–130
8. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек. Национальные рекомендации, подготовленные комитетом экспертов Научного общества нефрологов России (НОНР), 2015. Интернет-ресурс: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11> [Mineral'nye i kostnye narusheniya pri hronicheskoy bolezni pochek. Nacional'nye rekomendacii, podgotovlennyye komitetom ehkspertov Nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii (NONR), 2015. Internet-resurs: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11>].
9. National kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003 (suppl. 3); 42: S1–S202
10. Шило ЮВ, Денисов АЮ, Гендлин ГЕ и др. Кардиоваскулярные аспекты нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных на программном гемодиализе. *Нефрология* 2003; 7(1): 368–369 [Shilo YuV, Denisov AYu, Gendlin GE i dr. Kardio-vaskulyarnyye aspekty narushenij fosforno-kal'cievogo obmena u bol'nyh na programnom gemodialize. *Nefrologiya*. 2003. 7(1): 368–369 Russian]
11. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24(2):567–580. doi: 10.1007/s00198-012-2224-2
12. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni C, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease *Kidney Int* 2005; 68: 429–436
13. Cozzolino M, Dusso AS, Liapis H et al. The effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on kidney calcification in uremic rats. *J Am Soc Nephrol J Am Soc Nephrol* 2002; 13(9):2299–2308
14. Katsumata K, Kusano K, Hirata M et al. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kid Int* 2003; 64:441–450
15. Collins A, St. Peter W, Dalleska F et al. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients. *Clin Neph* 2000; 54: 334–341
16. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is

a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110(2):229–238

17. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4):754–759

18. Verhave G, Siebert C. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med* 2010; 68(3):113–118

19. Rajasree S, Umashankar PR, Lal AV et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor is upregulated in aortic smooth muscle cells during hypervitaminosis D. *Life Sci* 2002; 70(15):1777–1788

20. Kim DH, Sabour S, Sagar UN et al. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102(11):1540–1544

21. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4):503–511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127

22. Dobnig H, Pilz S, Scharnag H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168(12):1340–1349. doi: 10.1001/archinte

23. Amer M, Qayyum R. Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and All-cause and Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Med* 2013; 126(6):509–514. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.021

24. Al Mheid I, Patel R, Murrow J et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(2):186–192. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.051

25. London GM, Guérin AP, Verbeke FH et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2):613–620

26. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J, Tokumoto M. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1–2):193–198. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.064

27. Mathew S, Lund R, Chaudhary L et al. Vitamin D Receptor Activators Can Protect against Vascular Calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(8):1509–1519. doi: 10.1681/ASN.2007080902

28. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25 dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002; 139(5):279–284

29. Li YC1, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–238

30. Cardus A, Gallego C, Muray S et al. Differential effect of vitamin D analogues on the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Nefrologia* 2003; 23(2):117–121

31. Hirata M, Katsumata K, Endo K et al. In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)2 vitamin D3. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18:1770–1776

32. Schroeder NJ, Cunningham J. What's new in vitamin D for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 460–466

33. Torun D, Yildiz I, Micozkadioglu H et al. The effects of cinacalcet treatment on bone mineral metabolism, anemia parameters, left ventricular mass index and parathyroid gland volume in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016; 27(1):15–22. doi: 10.4103/1319-2442.174053

34. Yousaf F, Charytan C. Review of cinacalcet hydrochloride in the management of secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail* 2014; 36(1):131–138. doi: 10.3109/0886022X.2013.832319

35. Bover J, Perez R, Molina M et al. Renal Osteodystrophy Group of Spanish Society of Nephrology and all investigators from REHISSET study. Cinacalcet Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: An Observational Study in Routine

Clinical Practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118: 109–121. DOI: 10.1159/000319882

36. Ohanian J, Gatfield K, Ward D, Ohanian V. Evidence for a functional calcium-sensing receptor that modulates myogenic tone in rat subcutaneous small arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 1756–1762

37. Jensen B, Farach-Carson MC, Kenaley E, Akanbi KA. High extracellular calcium attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Exp Cell Res* 2004; 301: 280–292

38. Odenwald TRE, Roesch F, Schaefer F, Schmitt CP. The calcimimetic R568 lowers blood pressure, but not total body sodium content, in rats [Abstract]. *J Am Soc Neph* 2004; 15: 279

39. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793–1800

40. Block GA, Zaun D, Smits G et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78(6): 578–589. doi: 10.1038/ki.2010.167

41. Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Neph Dial Transp* 2010; 1 of 13 doi: 10.1093/ndt/gfq725

42. Yu Z, Gu L, Pang H et al. Sodium thiosulfate: an emerging treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Case Rep Neph Dial* 2015; 5:77–82 doi: 10.1159/000380945

43. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Editorial: Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3):717–718

44. Liu C, Wan J, Yang Q et al. Effects of atorvastatin on warfarin-induced aortic medial calcification and systolic blood pressure in rats. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2008; 28(5):535–538

45. Rajamannan N, Subramaniam M, Stock S et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart* 2005; 91(6):806–810

46. Kizu A, Shioi A, Jono S et al. Statins inhibit in vitro calcification of human vascular smooth muscle cells induced by inflammatory mediators. *J Cell Biochem* 2004; 93(5):1011–1019

47. Wu B, Elmariah S, Kaplan FS et al. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end-stage valvular heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(3):592–597

48. Mundy G1, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286(5446): 1946–1949

49. Gilmanov D, Bevilacqua S, Mazzone A, Glauber M. Do statins slow the process of calcification of aortic tissue valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11(3):297–301

50. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Therapy, Impact on Regression trial Investigators. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart* 2006; 92(9):1207–1212

51. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(1): 133–138

52. Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C et al. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127(23):2327–2335. doi: 10.1161/Circulationaha.113.001534

53. Bevilacqua M, Dominguez LJ, Rosini S, Barbagallo M. Bisphosphonates and atherosclerosis: why? *Lupus* 2005; 14(9):773–779

54. Review. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(5):817–824

55. Tanko LB, Qin G, Alexandersen P et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2005; 16(2):184–190

56. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ et al. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1):57–68. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.039

57. Ariyoshi T, Eishi K, Sakamoto I et al. Effect of etidronic acid on arterial calcification in dialysis patients. *Clin Drug Investig* 2006; 26(4):215–222

58. Addy Montes de Oca, Fatima Guerrero, Julio Martinez-Moreno et al. Magnesium Inhibits Wnt/ $\beta$ -Catenin Activity and Reverses the Osteogenic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS ONE* 2014; 9(2): doi.org/10.1371/journal.pone.0089525

59. Zelt JG, McCabe KM, Svajger B et al. Magnesium Modifies the Impact of Calcitriol Treatment on Vascular Calcification in Experimental Chronic Kidney Disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2015; 355(3):451–462. doi: 10.1124/jpet.115.228106

60. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N et al. Teriparatide (human parathyroid hormone (1–34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2003; 278:50195–50202

#### Сведения об авторах:

Егшатын Лилит Ваниковна, канд. мед. наук  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова 11, Российская Федерация, центр патологии околощитовидных желез. Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». 127473, Москва, ул. Делегатская 20,

стр. 1, Российская Федерация. Тел.: +7-926-860-79-55, E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru

Lilit V. Egshatyan, MD, PhD.

Affiliations: Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, 11 Dmitriya Ulyanova ul. Moscow, 117036, Russian Federation, Department «pathology of the parathyroid glands». Chair of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20\1 Delegatskaya ul. Moscow, 127473, Russian Federation. E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru, Tel. +79268607955

Мокрышева Наталья Георгиевна, д-р мед. наук  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Российская Федерация, центр патологии околощитовидных желез. Тел.: 8(495) 668-20-79 (4040), E-mail: nm70@mail.ru

Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD,  
Affiliations: Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, 11 Dmitriya Ulyanova ul. Moscow, 117036, Russian Federation, Department «pathology of the parathyroid glands». E-mail: nm70@mail.ru, Tel. +7(495)6682079 (4040)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 22.01.2017

Принята в печать: 01.02.2018

Article received: 22.01.2017

Accepted for publication: 01.02.2018

© О.Б.Кузьмин, В.В.Жежа, В.В.Белянин, Л.Н.Ландарь, 2018  
УДК 616.61-036.12-08  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-59-67

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

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ЕСТЬ ЛИ В НЕЙ МЕСТО ДЛЯ ДВОЙНОГО ИНГИБИТОРА НЕПРИЛИЗИНА И АТ<sub>1</sub>-АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ LCZ696 (САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН)?

Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

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

## DRUG THERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: IS THERE A PLACE FOR DOUBLE NEPRILYSIN AND AT<sub>1</sub>-ANGIOTENSIN RECEPTOR INHIBITOR LCZ696 (SACUBITRIL/VALSARTAN)?

Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

В обзоре представлены данные об участии системы циркулирующих и тканевых почечных натрийуретических пептидов в механизме, поддерживающем водно-солевой гомеостаз и защищающем почки от повреждения различной этиологии, а также результаты, полученные при оценке клинической эффективности и безопасности применения нового препарата из группы ингибиторов вазопептидаз LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у пациентов с хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, натрийуретические пептиды, LCZ696 (сакубитрил/валсартан)

### ABSTRACT

The review presents data on the involvement of the system of circulating and renal tissue natriuretic peptides in the mechanism that supports water-salt homeostasis and protects the kidney from damage of various etiologies, as well as the results obtained in assessing the clinical efficacy and safety of a new drug from vasopeptidase inhibitors LCZ696 (sacubitril/valsartan) in patients with chronic kidney disease.

**Keywords:** chronic kidney disease, natriuretic peptides, LCZ696 (sacubitril/valsartan)

Несмотря на широкое применение в клинической практике ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов (БРА), обладающих выраженными антигипертензивными и нефропротективными свойствами, абсолютный риск смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) от сердечно-сосудистых и ренальных причин остается весьма высоким. В связи с этим ведется поиск новых подходов к повышению клинической эффективности лекарственной терапии ХБП с учетом возможного использования с этой целью ингибиторов ЕТ<sub>A</sub>-рецепторов эндотелина-1, двойных дигидропиридиновых

блокаторов Са<sup>2+</sup>-каналов N/L- и T/L-типов, ингибиторов котранспортера Na<sup>+</sup>/глюкоза 2-го типа, новых противовоспалительных средств и антагонистов минералкортикоидных рецепторов [1–5].

Одним из таких подходов является восстановление в почке с помощью ингибиторов неприлизина (нейтральная эндопептидаза, НЭП) активности системы натрийуретических пептидов (НУП), дисрегуляция которой включается в механизм повреждения почек диабетического и недиабетического происхождения [6–8]. Последним достижением в этом направлении стало внедрение в клиническую практику LCZ696 (сакубитрил/валсартан) – нового препарата из группы ингибиторов вазопептидаз, состоящего из сакубитрила (ингибитор неприлизина, метаболизирующего НУП и другие вазоактивные пептиды), и валсар-

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

тана (БРА). Добавление к валсартану сакубитрила (АНУ377), активирующего систему циркулирующих и тканевых НУП, позволило создать препарат, который обладает не только более выраженными, чем у валсартана, антигипертензивными [9], но и улучшенными кардиопротективными [10] и нефропротективными свойствами [11]. С учетом результатов крупномасштабного исследования PARADIGM-HF эксперты, подготовившие последние рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2016 г., рассматривают LCZ696 (Entresto) как препарат замены иАПФ у пациентов с систолической ХСН, толерантных к терапии иАПФ/БРА [12].

В обзоре представлены данные об участии системы НУП в механизме, поддерживающем водно-солевой гомеостаз и защищающем почки от повреждения различной этиологии, а также результаты, полученные при оценке клинической эффективности и безопасности применения LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у пациентов с ХБП.

#### **Биорегуляторная система почечных натрийуретических пептидов**

Семейство НУП представлено группой небольших полипептидов, которые совместно с простагландинами, адреномедуллином и системой L-аргинин-NO являются функциональными антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы (СНС), других сосудосуживающих нейрогормональных систем, способствующих задержке натрия в организме и обладающих пропролиферативными и профибротическими свойствами. Биологические эффекты, возникающие под влиянием НУП в сердце, почках и гладкой мускулатуре сосудов, препятствуют повреждающему действию избыточной активности этих нейрогормональных систем, способствуют сохранению водно-солевого гомеостаза организма и поддержанию адекватного АД [13].

К настоящему времени идентифицировано 6 НУП, из которых наиболее изучены предсердный натрийуретический пептид (ПНП), мозговой натрийуретический пептид (МНП), натрийуретический пептид С (СНП) и уродилатин, образующийся в почке из про-ПНП, предшественника ПНП [14,15]. Подобно другим биологически активным пептидам, активные формы НУП, за исключением СНП, образуются на поверхности клеток из соответствующих неактивных предшественников с участием специфической мембранной сериновой протеазы (сogin), которая наиболее

обильно экспрессирована в кардиомиоцитах и клетках почечных канальцев. Превращение про-СНП в активный пептид осуществляется в основном с помощью внутриклеточной конвертазы пробелков (furin) [16–18].

Цркулирующие ПНП и МНП синтезируются преимущественно кардиомиоцитами предсердий и, в меньшей степени, желудочков сердца и выделяются в кровь в ответ на нарастающее растяжение и/или напряжение сердечной стенки. ПНП, МНП и уродилатин реализуют свои биологические эффекты через возбуждение гуанилатциклазных рецепторов А-типа (ГЦР-А), вызывающих повышение активности рецепторной трансмембранной гуанилатциклазы (ГЦ), увеличение внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активацию протеинкиназы G (рис. 1). Активный СНП продуцируется не только клетками эндотелия сосудов, но и кардиомиоцитами, клетками почечных клубочков и других органов. Этот пептид специфически взаимодействует с гуанилатциклазными рецепторами В-типа (ГЦР-В), возбуждение которых в конечном итоге также ведет к активации в клетках ГЦ/цГМФ/протеинкиназа G-сигнального пути [20]. ГЦР-А и ГЦР-В, экспрессированные в различных тканях, опосредуют большинство биологических эффектов НУП в клетках-мишенях (таблица). В формировании некоторых эффектов НУП участвуют также рецепторы С-типа (НПР-С), которые выполняют одновременно функцию клиренсовых рецепторов, осуществляющих эндоцитоз и деградацию циркулирующих и тканевых НУП до неактивных пептидов. НПР-С не связаны с внутриклеточным ГЦ/цГМФ/протеинкиназа G-сигнальным путем [22], а реализуют свои эффекты, в частности, через сопряженные с ними G<sub>1</sub>-белки, подавляющие в клетках-мишенях активность аденилатциклазы и продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [23]. В метаболизме НУП, помимо клиренсовых НПР-С, ключевую роль играет НЭП, которая участвует также в превращении ангиотензинов (Анг) I и II в Анг (1–7) и энзиматической деградации кининов, эндотелина-1 и опиоидных пептидов [24, 25].

В почке функционирует система тканевых НУП, в которой ключевую роль играет локально синтезируемый ПНП, действующий как биологически активный аутокринный и паракринный фактор. ПНП, сериновая протеаза, превращающая про-ПНП в активный пептид, НЭП и ГЦА-рецепторы экспрессированы в клетках нефрона, особенно в проксимальных канальцах (ПК) и

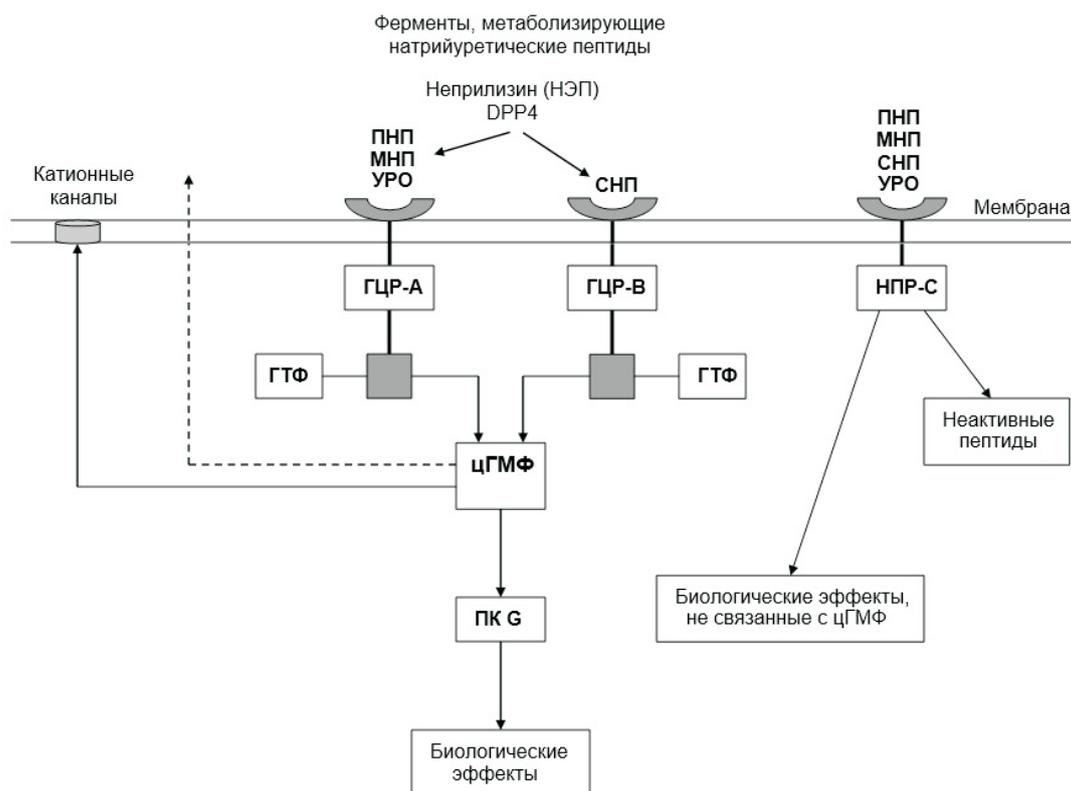


Рис. 1. Основные компоненты системы натрийуретических пептидов (адаптировано из [19]). НЭП – нейтральная эндопептидаза; DPP4 – дипептидилпептидаза-4; ПНП – предсердный натрийуретический пептид; МНП – мозговой натрийуретический пептид; СНП – натрийуретический пептид С; УРО – уродилатин; ГЦР-А – гуанилатциклазный рецептор А-типа; ГЦР-В – гуанилатциклазный рецептор В-типа; НПР-С – рецептор натрийуретического пептида С; ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ПК G – протеинкиназа G.

собираемых трубках, локализованных в мозговом веществе почек. Высокая плотность ГЦА-рецепторов обнаружена в подоцитах и гломерулярных мезангиальных клетках, где ПНП увеличивает проницаемость гломерулярного фильтра, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и препятствует повреждающему действию РААС [18, 26, 27]. Циркулирующие НУП и синтезируемый в почке ПНП, возбуждая ГЦ-рецепторы А-типа, прямо ингибируют реабсорбцию натрия, подавляя экспрессию апикальных  $\text{Na}^+$ -каналов и базолатеральной  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы клеток ПК и белка-переносчика, осуществляющего симпорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану клеток толстого восходящего колена петель Генле (ТВКПГ). В клетках медулярных собираемых трубок ПНП совместно с уродилатином угнетает транспорт натрия, ингибируя активность апикальных эпителиальных  $\text{Na}^+$ -каналов (ENaC) [15,18]. У животных с делецией в почке гена сериновой протеазы, осуществляющей образование активного ПНП из про-ПНП, активность ENaC возрастает, и развивается солечувствительная артериальная гипертензия [18, 28].

Одновременно возбуждение в почке ГЦР-А-

типа оказывает прямое нефропротективное действие, препятствуя воспалительному и фибротическому повреждению РААС клубочков и тубулоинтерстициальной ткани. Стимуляция ГЦР-А/ГЦ/цГМФ-сигнального пути подавляет в ткани почек мышцей с моделью обструктивной нефропатии гиперэкспрессию ренина, ангиотензиногена,  $\text{TGF}\beta_1$  (трансформирующий фактор роста  $\beta_1$ ), MCP-1 (белок, привлекающий моноциты-1), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) и связанную с ними избыточную аккумуляцию в почечном интерстиции белков внеклеточного матрикса [29]. У мышцей с делецией гена ГЦ-А-рецептора, напротив, резко усиливаются вызываемые Анг II процессы атрофии клеток проксимальных канальцев, их эпителиально-мезенхимальной трансформации и фибротического повреждения околоканальцевого интерстиция, лежащие в основе тубулоинтерстициального фиброза почечной ткани [30]. У таких животных значительно усиливается также повреждающее действие альдостерона в почечных клубочках, которое проявляется в более выраженных изменениях подоцитов, увеличении объема мезангиального матрикса, гломерулосклерозе и обильной протеинурии [27, 31, 32].

**Характеристика основных натрийуретических пептидов [21]**

Основные свойства	Предсердный натрийуретический пептид	Мозговой натрийуретический пептид	Натрийуретический пептид С
Главное место синтеза	Предсердия сердца	Желудочки сердца	Клетки сосудистого эндотелия
Главные стимулы, ведущие к увеличению секреции	Растяжение предсердия	Напряжение стенки, вызванное объемной перегрузкой	Цитокины: IL-1, TNF
Основная функциональная роль	Физиологический гормон	Гормон сердечного стресса	?
Рецептор	ГЦР-А	ГЦР-А	ГЦР-В
Рецепторное сопряжение/вторичный мессенджер	Активация ГЦ/цГМФ	Активация ГЦ/цГМФ	Активация ГЦ/цГМФ
Основные физиологические эффекты	Натрийурез и диурез	Натрийурез и диурез	Вазодилатация
	Вазодилатация	Вазодилатация	Антигипертрофическое и антифибротическое действие
	Угнетение активности РААС и СНС	Угнетение активности РААС и СНС	Противовоспалительное действие
	Увеличение почечного кровотока и СКФ	Увеличение почечного кровотока и СКФ	Антитромботическое действие
	Снижение жесткости и расслабление миокарда	Снижение жесткости и расслабление миокарда	Регуляция роста костной ткани
	Мобилизация жиров, метаболические эффекты	Мобилизация жиров, метаболические эффекты	
	Антипролиферативное действие	Антифибротическое действие	
	Антифибротическое действие		
Увеличение проницаемости эндотелия			
Противовоспалительное действие			
Клиренс и метаболизм	Клиренс через НПР-С Метаболизм с участием НЭП	Клиренс через НПР-С Метаболизм с участием НЭП	Клиренс через НПР-С Метаболизм с участием НЭП

Примечание. ГЦР-А, ГЦР-В, НПР-С – рецепторы натрийуретических пептидов А-, В- и С-типов; ГЦ – гуанилатциклаза; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; IL-1 – интерлейкин-1; TNF – фактор некроза опухоли; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СНС – симпатическая нервная система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НЭП – нейтральная эндопептидаза.

В защиту почек может включаться также СНП, который, в отличие от циркулирующих ПНП и МНП, быстро метаболизируется на поверхности клеток-мишеней клиренсовыми НПР-С и НЭП и поэтому действует только локально как аутокринный и паракринный гуморальный фактор. СНП и реализующие его клеточные эффекты ГЦ-В-рецепторы выявлены в эндотелии клубочковых артериол, подоцитах и гломерулярных мезангиальных клетках, клетках ПК, ТВКПГ и собирающих трубках, локализованных в корковом и мозговом веществе почек [33–35]. Функциональная роль СНП, синтезируемого клетками почечных канальцев, остается неясной, так как ГЦ-В-рецепторы, в отличие от ГЦ-А-рецепторов, не

участвуют в регуляции транспорта натрия в нефроне [36]. Вместе с тем, установлено, что СНП и ГЦ-В-рецепторы канальцевых клеток прямо вовлекаются в механизм, препятствующий развитию и прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза у животных с моделью обструктивной нефропатии [37–39].

Таким образом, циркулирующие НУП и продуцируемый в почке ПНП не только контролируют реабсорбцию натрия в нефроне, способствуя поддержанию водно-солевого гомеостаза и АД, но и защищают почку от избыточного действия РААС и других повреждающих факторов, включая активацию эндотелиновой системы, гипоксию и механическое повреждение клубочков [18].

### ***Дисрегуляция системы почечных натрийуретических пептидов при хронической болезни почек***

В крови больных с ХБП, большинство из которых имеют повышенную активность СНС и РААС, уровни циркулирующих ПНП, МНП и особенно неактивного NT-концевого про-МНП (NT-про-МНП) возрастают по мере нарушения функции почек, отражая степень компенсаторной активации системы циркулирующих НУП. По данным, полученным в исследовании, включавшем 227 пациентов с недиабетической ХБП разной степени тяжести, концентрация в крови МНП и NT-про-МНП в группе больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> превышает аналогичный показатель у лиц с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 1,78 (p = 0,019) и 11,7 раза соответственно (p < 0,001) [40]. В длительных клинических исследованиях установлено, что повышенный уровень обоих НУП в крови таких пациентов коррелирует с величиной СКФ и скоростью потери почечной функции, оцениваемой по достижению больными комбинированной конечной точки, включающей удвоение концентрации сывороточного креатинина или переход терминальную почечную недостаточность. В связи с этим выявление избыточного содержания МНП и NT-про-МНП в крови больных с ХБП рекомендуется в качестве дополнительного прогностического маркера, отражающего повышенный риск неблагоприятного течения заболевания [40–42].

Ряд данных, полученных у пациентов с ХБП, предполагает, что активация системы циркулирующих НУП, продуцируемых преимущественно кардиомиоцитами, отражает не столько прямое повреждение почек, сколько является проявлением кардиоренального синдрома 4-го типа (хронический ренокардиальный синдром), вызывающего по мере нарушения функции почек вторичное ремоделирование и дисфункцию миокарда левого желудочка сердца [18]. В пользу такого предположения говорят результаты исследований, посвященных выяснению участия мембранной сериновой протеазы (сogin) почек, превращающей про-ПНП и про-МНП в активные пептиды, в нарушении активности тканевых НУП при экспериментальных почечных заболеваниях. Результаты этих исследований показывают, что в ткани почек животных с моделями аутоиммунного гломерулонефрита или нефротического синдрома выявляется снижение экспрессии мРНК и белка этого фермента, которому сопутствует уменьшение продукции ПНП с одновременным увеличением количества белка про-ПНП [7]. Эти данные по-

лучили подтверждение в группе из 214 больных с хроническим гломерулонефритом и нефротическим синдромом со средней СКФ 69,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и потерей белка с мочой на уровне 1,9 г/24 ч. У таких пациентов по сравнению с лицами без явной почечной патологии отмечено нарастающее снижение содержания сogin в моче, которое достигает максимума у больных с С5 стадией ХБП, и коррелирует с тяжестью заболевания. Одновременно в почках больных с ХБП в области почечных канальцев выявлено снижение экспрессии мРНК и количества белка мембранной сериновой протеазы [43]. Вполне возможно поэтому, что у больных с ХБП в почках формируется функциональный дефект мембранной сериновой протеазы, который вызывает угнетение продукции ПНП, способствующее не только образованию отеков, но и ускорению повреждения почечной ткани.

Нарастающий прирост содержания в крови циркулирующих НУП ведет также к формированию в почках пациентов с ХБП другого функционального дефекта – снижению плотности и десенситизации ГЦ-А-рецепторов и связанного с ними увеличения резистентности почек к ПНП. Этот неблагоприятный эффект, ослабляющий защитное действие НУП в почках, выявлен в экспериментах на животных с моделями нефротического синдрома [8, 44], диабетической нефропатии [45, 46] и подтвержден в клинических исследованиях, в которых установлено резкое ослабление диуретического и натрийуретического действия ПНП у пациентов с нефротическим синдромом [47, 48].

В связи с этим становится все более очевидным, что одной из причин нарушения водно-солевого баланса и повреждения почек у больных с ХБП может быть дисрегуляция почечной системы НУП, которая проявляется в снижении активности мембранной сериновой протеазы, катализирующей образование ПНП, и повышении резистентности почек к этому натрийуретическому пептиду.

### ***Двойная блокада неприлизина и АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов – новый подход к лекарственной терапии ХБП***

Одним из первых препаратов из группы ингибиторов вазопептидаз, создававшихся для повышения эффективности лекарственной терапии АГ и ХСН, стал «Омапатрилат», который одновременно подавляет активность НЭП и АПФ. Доклинические испытания этого препарата показали, что он обладает также более выраженными, чем и АПФ эналаприл, нефропротективными свойствами у животных с моделью тяжелой ХБП, вызванной

субтотальной нефрэктомией [49]. Однако в клинических исследованиях было установлено, что этот препарат, активируя систему НУП и ослабляя действие РААС, вызывает избыточную активацию эффекторных звеньев калликреин-кининовой системы благодаря одновременному угнетению активности НЭП и АПФ, метаболизирующих брадикинин до неактивных пептидов (рис. 2). По данным исследования OVERTURE, включавшего больных с ХСН с сохраненной и нарушенной функцией почек, омапатрилат существенно превосходит иАПФ эналаприл по эффективности снижения риска смерти и госпитализации пациентов по сердечно-сосудистым причинам. Однако частота выявления ангионевротического отека – одного из наиболее серьезных осложнений, связанного с избыточным накоплением в тканях брадикинина, в группе омапатрилата была в 1,6 раза выше, чем в группе эналаприла [50].

Двойной ингибитор неприлизина и  $AT_1$ -рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) создавался, прежде всего, с учетом необходимости снижения у больных риска развития ангионевротического отека и других побочных эффектов, обусловленных избыточной активацией калликреин-кининовой системы. С этой целью в препарат включен ингибитор НЭП сакубитрил, активный метаболит которого сакубитрилат не подавляет, в отличие от омапатрилата, активность аминопептидазы P, участвующей совместно с НЭП и АПФ в метаболизме брадикинина, и поэтому вызывает меньшее накопление этого пептида в тканях [51, 52]. Другой компонент LCZ696 БРА валсартан эффективно ослабляет избыточное действие РААС на клетки-мишени, связанное с подавлением активности НЭП, но, в отличие от омапатрилата, не является ингибитором АПФ и поэтому не тормозит процессы метаболизма брадикинина. Благодаря таким свойствам LCZ696 не уступает омапатрилату по способности подавлять активность РААС, но оказывает более слабое влияние на метаболизм брадикинина, снижающее риск развития ангионевротического отека [51, 52].

Включение в состав LCZ696 ингибитора НЭП сакубитрила позволило также улучшить нефропротективные свойства БРА валсартана за счет дополнительной активации системы НУП и увеличения биодоступности в почках ПНП. В экспериментальных условиях LCZ696 существенно превосходит валсартан у животных с моделью тяжелой ХБП, вызванной субтотальной нефрэктомией, не только по способности снижать содержание сывороточного креатинина и уровень потери

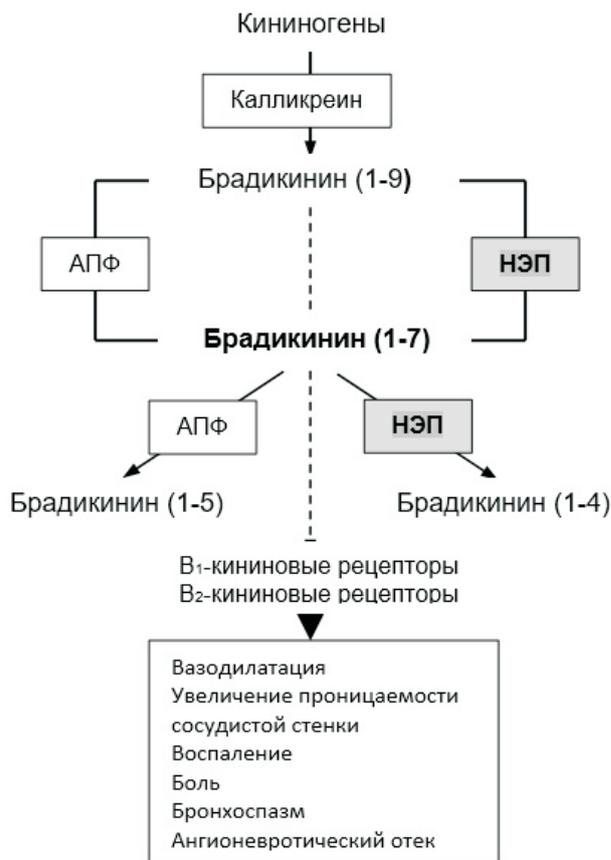


Рис. 2. Участие неприлизина (нейтральной эндопептидазы) в метаболизме пептидов калликреин-кининовой системы. АПФ – ангиотензин I-превращающий фермент; НЭП – нейтральная эндопептидаза.

белка с мочой, но и по их выживаемости в течение длительного периода наблюдения [53].

#### **Клиническая эффективность и безопасность применения LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у больных с хронической болезнью почек**

LCZ696 (сакубитрил/валсартан) – первый препарат из нового класса двойных ингибиторов неприлизина и  $AT_1$ -рецепторов, активирующий систему НУП и одновременно подавляющий активность РААС, создавался для повышения эффективности лекарственной терапии больных с ХСН, толерантных к терапии иАПФ/БРА. В последнее время в рамках клинических испытаний этого препарата получены первоначальные данные о его клинической эффективности и безопасности применения у пациентов с ХБП, особенно при наличии АГ и ХСН.

Одной из таких работ стало исследование, включавшее 32 больных с АГ II–III степени с исходным уровнем СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и отношением альбумин/креатинин мочи 7,3 мг/ммоль (альбуминурия А2 ст.), которые оказались резистентными к проводимой антигипертензивной терапии. LCZ696 назначался пациентам в

дозе 200–400 мг/сут вместо иАПФ/БРА в течение 8 нед. К концу наблюдения на фоне нормализации АД до уровня 131,1/77,6 мм рт. ст. и отсутствия существенных изменений в СКФ было отмечено достоверное снижение отношения альбумин/креатинин мочи на 15,1% [54].

В одном из фрагментов исследования PARAMOUNT специально оценивалось сравнительное влияние LCZ696 и БРА валсартана на функцию почек у 301 пациента с диастолической ХСН. Большинство больных имели ХБП С2–С3 стадий (среднее исходное значение СКФ 65,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и отношение альбумин/креатинин мочи 2,4 мг/ммоль в группе LCZ696 и 2,1 мг/ммоль в группе валсартана. В итоге установлено, что в этой категории пациентов двойной ингибитор неприлизина и АТ<sub>1</sub>-рецепторов (400 мг/сут) оказывает неоднозначное влияние на динамику СКФ и потерю альбуминов с мочой. LCZ696 более эффективно, чем валсартан (320 мг/сут), тормозит прогрессирование ХБП и связанное с ней нарастающее замедление СКФ. Спустя 36 нед наблюдения уровень снижения СКФ в группе LCZ696 оказался значительно меньше, чем в группе валсартана (–1,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> против –5,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ). В то же время, значение отношения альбумин/креатинин мочи в группе LCZ696 возросло, несмотря на снижение систолического АД на 7,5 мм рт. ст., с 2,4 до 2,9 мг/ммоль, т.е. более чем на 20%, а в группе валсартана практически не изменилось ( $p = 0,016$ ). Эпизоды ухудшения функции почек встречались реже при лечении LCZ696 (12%), чем при терапии валсартаном (18%), но результаты не достигали уровня статистической значимости ( $p = 0,18$ ) [55].

Выявление у LCZ696, в отличие от БРА валсартана, способности вызывать у больных с ХСН с ХБП прирост потери белка с мочой до верхней границы альбуминурии А1, которая является фактором повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений, может существенно ограничить нефропротективные возможности этого препарата. Не исключено, что этот неблагоприятный эффект прямо связан с увеличением в почках биодоступности ПНП, так как известно, что внутривенная инфузия небольших доз этого натрийуретического пептида пациентам с нефротическим синдромом или больным диабетической нефропатией с альбуминурией А2 ст. сопровождается дополнительным увеличением потери альбуминов с мочой [47, 56]. Для подтверждения клинической эффективности и безопасности применения LCZ696 у больных с ХБП необходимы

целенаправленные клинические исследования, которые позволят разработать практические рекомендации по использованию двойного ингибитора неприлизина и АТ<sub>1</sub>-рецепторов в этой популяции пациентов. В настоящее время заканчивается исследование UK HARP-III, посвященное сравнительной оценке влияния LCZ696 и БРА ирбесартана в течение 12 мес наблюдения на динамику СКФ, потерю альбуминов с мочой и побочные эффекты у 414 больных с С3–С4 стадиями ХБП (средний уровень СКФ 34,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и исходным значением отношения альбумин/креатинин мочи 58,5 мг/ммоль [57].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Egado J, Rojas-Rivera J, Vas S et al. Atrasentan for the treatment of diabetic nephropathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26 (6): 741–750 doi: 10.1080/13543784.2017.1325872
2. Кузьмин ОБ, Жежа ВВ, Ландарь ЛН. Нефропротективные свойства дигидропиридиновых блокаторов Ca<sup>2+</sup>-каналов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2010; 8 (1): 6–12 [Kuz'min OB, Zhezha VV, Landar' LN. Nefroprotektivnye svojstva digidropipridinovykh blokatorov Ca<sup>2+</sup>-kanalov. *Obsory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii* 2010; 8 (1): 6–12]
3. Uchida S, Takahashi M, Sugawara M, Saito T et al. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidihine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16 (10): 746–753 doi: 10.1111/jch.12412
4. Takayama T, Yoda S, Yjima Y et al. Improvement of augmentation index and urinary albumin excretion with benedipine in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Int Heart J* 2016; 57 (1): 53–60 doi: 10.1536/ihj.15-208
5. Breyer MD, Susztak K. Developing treatments for chronic kidney disease in the 21<sup>st</sup> century. *Semin Nephrol* 2016; 36 (6): 436–447 doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.08.001
6. Benigni A, Perico N, Dadan J et al. Functional implications of decreased renal cortical atrial natriuretic peptide binding in experimental diabetes. *Circ Res* 1990; 66 (6): 1453–1460
7. Polsin D, Kamincki HJ, Kastner C et al. Decreased renal corin expression contributes to sodium retention in proteinuric kidney diseases. *Kidney Int* 2010; 78 (7): 650–659 doi: 10.1038/ki.2010.197
8. Abassi Z, Weissman I, Karam T et al. Restoration of renal responsiveness to atrial natriuretic peptide in experimental nephrotic syndrome by albumin infusion. *Am J Nephrol* 2013; 38 (4): 292–299 doi: 10.1159/000355014
9. Zhao Y, Yu H, Zhao X et al. The effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22 (5): 447–457 doi: 10.1177/1074248417693379
10. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail* 2015; 8 (1): 71–88 doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785
11. Voors AA, Cori M, Liu LC et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserve ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (5): 510–517 doi: 10.1002/ejhf.232
12. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribu-

tion of the Heart Failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18 (8): 891–975 doi: 10.1002/ehf.592

13. Kerkela R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002423 doi: 10.1161/JAHA.115.002423

14. Meems LMG, Burnet JC. Innovative therapeutics: designer natriuretic peptides. *JACC Basic Transl Sci.* 2016; 1 (7): 557–567 doi: 10.1016/j.jacbts.2016.10.01

15. Hirsch JR, Meyer M, Forssmann WG. ANP and urodilatin: who is who in the kidney. *Eur J Med Res* 2006; 11 (10): 447–454

16. Wu Q, Xu-Cai YO, Chen S, Wang W. Corin: a new insights into natriuretic peptide system. *Kidney Int* 2009; 75 (2): 142–146 doi: 10.1038/ki.2008.418

17. Wu C, Wu F, Pan J et al. Furin-mediated processing of pro-C-type natriuretic peptide. *J Biol Chem* 2003; 278 (28): 25847–25852

18. Theilig F, Wu Q. ANP-induced signaling cascade and its implications in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308 (10): F1047–F1055 doi: 10.1152/ajprenal.00164.2014

19. von Lueder TG, Sanralingham SJ, Wang BH et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6 (3): 594–605 doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000289

20. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol Reviews* 2016; 96 (2): 751–804 doi: 10.1152/physrev.00022.2015

21. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol* 2014; 176 (3): 630–639 doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.032

22. Li Y, Sarkar O, Brochu M, Anand-Srivastava MD. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats: role nitroxidative stress and Gi proteins. *Hypertension* 2014; 63 (4): 8460855 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01772

23. Rubattu S, Sciarretta S, Morriello A et. NHR-C: a component of natriuretic peptide family with implications in human diseases. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88 (9): 889–897 doi: 10.1007/s00109-010-0641-2

24. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J* 2011; 278 (11):1808–1817 doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08082.x

25. Domenig O, Manzel A, Grobe N et al. Neprilysin is a mediator of alternative renin-angiotensin system activation in the murine and human kidney. *Sci Rep* 2016; 6: 33678 doi: 10.1038/srep33678

26. Dong L, Wang H, Dong N et al. Localization corin and atrial natriuretic peptide expression in human renal segments. *Clin Sci London* 2016; 130 (18): 1655–1664 doi: 10.1042/CS20160398

27. Ogawa Y, Mukoyama M, Yokoi H et al. Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A protects podocytes from aldosterone-induced glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (7): 1198–1209 doi: 10.1681/A.SN.2011100985

28. Wang W, Shen J, Cui Y et al. Impaired sodium excretion and salt sensitive hypertension in corin-deficient mice. *Kidney Int* 2012; 82 (1): 26–33 doi: 10.1038/ki.2012.41

29. Nishikimi T, Inaba-Iemura C, Ichimura K et al. Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice. *Regul Pep* 2009; 154 (1–3): 44–53 doi: 10.1016/j.regpep.2009.02.006

30. Yoshihara F, Tukodome T, Kishimoto I et al. Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor for atrial and B-type natriuretic peptides. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19 (2): 197–207 doi: 10.1007/s10157-014-0982-1

31. Staffel J, Valletta D, Federlein A et al. Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A in podocytes is renoprotective but dispensable for physiologic renal function. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (1): 260–277 doi: 10.1681/ASN.2015070731

32. Kato Y, Mori K, Kasahara M et al. Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A pathway counteracts glomerular injury

evoked by aldosterone through p38 mitogenactivated protein kinase inhibition. *Sci Rep* 2017; 7: 46624 doi: 10.1038/srep46624

33. Terada Y, Tomita K, Nonoguchi H et al. PRC localization of C-type natriuretic peptide and B-type receptor mRNAs in rat nephron segments. *Am J Physiol* 1994; 267 (2): F215–F222

34. Osawa H, Yamabe H, Kaizuka M et al. C-type natriuretic peptide inhibits proliferation and monocyte chemoattractant protein-1 secretion in cultured human mesangial cells. *Nephron* 2000; 86 (4): 467–472 doi: 10.1159/000045836

35. Lewko B, Endlich N, Kriz W et al. C-type natriuretic peptide as a podocyte hormone and modulation of its cGMP production by glucose and mechanical stress. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 1001–1008 doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00848.x

36. Guo L-J, Alli AA, Eaton DC, Bao HF. ENaC is regulated by natriuretic peptide receptor-dependent cGMP signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304 (7): F930–F937 doi: 10.1152/ajprenal.00638.2012

37. Xu P, Wang J, Zhao XQ et al. Overexpressed C-type natriuretic peptide serves as an early compensatory response to counteract extracellular matrix remodeling in unilateral obstruction rats. *Mol Biol Rep* 2013; 40 (2): 1429–1441 doi: 10.1007/s11033-012-2186-7

38. Xu P, Zhang XC, Kong HB et al. Exogenous C-type natriuretic peptide infusion ameliorates unilateral ureteral obstruction-induced tubulointerstitial fibrosis in rats. *Lab Invest* 2015; 95 (3): 263–272 doi: 10.1038/labinvest.2014.194

39. Xu P, Xia X, Xuan Q et al. Neutral endopeptidase and natriuretic peptide receptors participate in the regulation of C-type natriuretic peptide expression in renal interstitial fibrosis. *J Recept Signal Transduct Res* 2017; 37 (1): 71–83 doi: 10.3109/10799893.2016.1155068

40. Spanus KS, Kronenberg F, Ritz E et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of non-diabetic chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease study. *Clin Chem* 2007; 53 (7): 1264–1267 doi: 10.1373/clinchem.2006.083170

41. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T et al. Plasma B-type natriuretic peptide concentration is independently associated with kidney function decline in Japanese patients. *J Hypertens* 2016; 34 (4): 753–761 doi: 10.1097/HJH.0000000000000847

42. Schaub JA, Coca SG, Moledina DG et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide for diagnosis and prognosis in patients with renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *JASS Heart Fail* 2015; 3 (12): 977–989 doi: 10.1016/j.jchf.2015.07.014

43. Fang C, Shen L, Dong L et al. Reduced urinary corin levels in patients with chronic kidney disease. *Clin Sci (London)* 2013; 124 (12): 709–717 doi: 10.1042/CS20120517

44. Bae EH, Lee J, Ma SK, Kim SW. Changes of atrial natriuretic peptide system in rats with puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome. *Korean J Physiol Pharmacol* 2009; 13 (1): 1–7 doi: 10.4196/kjpp.2009.13.1.1

45. Obineche EN, Adeghate E, Chandranath IS et al. Alterations in atrial natriuretic peptide and its receptors in streptozotocin-induced diabetic rat kidneys. *Mol Cell Biochem* 2004; 261 (1): 3–8

46. Obineche EN, Chandranath IS, Adeghate E et al. Alterations in atrial natriuretic peptide and its receptor levels in long-term streptozotocin-induced diabetes in rats. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 223–234 doi: 10.1196/annals.1372.025

47. Jespersen B, Eiskjaer H, Mogensen CE et al. Reduced natriuretic effect of atrial natriuretic peptide: a possible role of decreased cyclic guanosine monophosphate. *Nephron* 1995; 71 (1): 44–53

48. Plum J, Mirzaian Y, Grabensee B. Atrial natriuretic peptide, sodium retention, and proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (6): 1034–1042

49. Taal MW, Nenov VD, Wong W et al. Vasopeptidase inhibition affords greater renoprotection than angiotensin-converting enzyme alone. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (10): 2051–2059

50. Packer M, Califf RM, Konstam RA et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. The

Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106 (8): 920–926 doi: 10.1161/01.CIR.0000029801.86489.50

51. Gu J, Noe A, Chandra P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (4): 401–414 doi: 10.1177/0091270009343932

52. Hegde LG, Yu C, Renner P et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57 (4): 495–504 doi: 10.1097/FJC.0b01e318210fc7e

53. Ushijima K, Ando Y, Arakawa Y et al. Prevention against renal damage in rats with subtotal nephrectomy by sacubitril/valsartan (LCZ696), a dual acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. *Pharmacol Res Perspect* 2017; 5 (4): e00336 doi: 10.1002/prp2.336

54. Ito S, Satoh M, Tamaki Y et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res* 2015; 38 (4): 269–275 doi: 10.1038/hr.2015.1

55. Voors AA, Gori M, Liu LC et al. Renal effects of angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015; 17 (5): 510–517 doi: 10.1002/ehf.232

56. Jacobs EM, Vervoort J, Branten AJ et al. Atrial natriuretic peptide increases albuminuria in type 1 diabetic patients: evidence for blockade of tubular protein reabsorption. *Eur J Clin Invest* 1999; 29 (2): 109–115 doi: 10.1046/j.1365-2362.1999.00422.x

57. UK HARP-III Collaborative Group. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III rationale, trial design and baseline data. *Nephrol Dial Transplant* 2016; pii gfw321 doi: 10.1093/ndt/gfw321

#### Сведения об авторах:

Проф. Кузьмин Олег Борисович  
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

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

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

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

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

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

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

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

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 20.10.2017  
Принята в печать: 01.02.2018  
Article received: 20.10.2017  
Accepted for publication: 01.02.2018

© М.В.Лебедева, В.И.Шоломова, В.Д.Бекетов, Л.А.Стрижаков, М.В.Таранова, М.Ю.Бровко, А.Г.Серова, 2018  
УДК 616-002.182-055.2 : 616.61  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-68-73

*М.В. Лебедева<sup>1,\*</sup>, В.И. Шоломова<sup>1,2</sup>, В.Д. Бекетов<sup>1,2</sup>, Л.А. Стрижаков<sup>1</sup>,  
М.В. Таранова<sup>1</sup>, М.Ю. Бровко<sup>1</sup>, А.Г. Серова<sup>1</sup>*

## РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМ САРКОИДОЗОМ

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова; <sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия

*M.V. Lebedeva<sup>1</sup>, V.I. Sholomova<sup>1,2</sup>, V.D. Beketov<sup>1</sup>, L.A. Strizhakov<sup>1</sup>,  
M.V. Taranova<sup>1</sup>, M.Yu. Brovko<sup>1</sup>, A.G. Serova<sup>1</sup>*

## DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN WOMEN WITH CHRONIC SARCOIDOSIS

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>Moscow State University. n.a.M.V. Lomonosov, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** изучить частоту формирования ХБП у женщин, страдающих хроническим саркоидозом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 160 пациенток с саркоидозом без признаков первичной патологии почек и тяжелой сердечно-сосудистой патологии были разделены 3 группы в зависимости от активности заболевания: 1-я – хронический прогрессирующий саркоидоз, 2-я – хронический саркоидоз в ремиссии 6–12 мес, 3-я – хронический саркоидоз в ремиссии более 14 мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено негативное влияние прогрессирования саркоидоза на СКФ. Наименьшая рСКФ и наибольшая альбуминурия наблюдались в группе больных с прогрессирующим саркоидозом, достоверная корреляция получена между показателями прогрессирования легочного фиброза и почечными маркерами ХБП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Прогрессирование хронического саркоидоза приводит к снижению функции почек и формированию хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** саркоидоз, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, рСКФ, ХБП

### ABSTRACT

**THE AIM:** to study the frequency of CKD in women suffering from chronic sarcoidosis. **PATIENTS AND METHODS:** 160 female patients with sarcoidosis without signs of primary renal pathology and severe cardiovascular pathology were divided into 3 groups depending on the activity of the disease: 1 – chronic progressive sarcoidosis, 2 – chronic sarcoidosis in remission 6-12 months, 3 – chronic sarcoidosis in remission more than 14 months. **RESULTS:** The negative effect of the progression of sarcoidosis on GFR was revealed. The lowest rGFR and the highest albuminuria were observed in the group of patients with progressive sarcoidosis, a reliable correlation was obtained between the progression of pulmonary fibrosis and renal markers of CKD. **CONCLUSION:** Progression of chronic sarcoidosis leads to a decrease in kidney function and the formation of chronic kidney disease.

**Keywords:** sarcoidosis, glomerular filtration rate, chronic kidney disease

### ВВЕДЕНИЕ

Саркоидоз относится к важным проблемам внутренних болезней, поскольку его распространенность во всех группах населения, в том числе и среди лиц трудоспособного возраста, продолжает увеличиваться [1]. Чаще заболевание регистрируется у женщин. Являясь системным заболеванием, саркоидоз может повреждать любые органы

и системы. Прогностически значимым является, в частности, поражение почек [2]. Актуальность изучения вовлечения почек в саркоидозный процесс обусловлена высокой частотой развития у больных с артериальной гипертензии (АГ), риском формирования хронической болезни почек (ХБП), в том числе с исходом в терминальную почечную недостаточность (тПН) [3].

Считается, что среди клинических вариантов поражения почек у больных с саркоидозом преобладает оксалатный нефролитиаз, затем описы-

\*Лебедева М.В. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр.5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии. E-mail: marinaamica@mail.ru

вают хронический тубулоинтерстициальную нефропатию, обусловленную формированием саркоидозных гранулем, значительно реже констатируют гломерулярные повреждения [1, 4, 5]. Кроме того, известно, что и сопутствующее основной патологии ожирение оказывает влияние как на саркоидоз, так и на поражение почек [1, 2]. Среди вариантов течения саркоидоза неблагоприятными являются хронические прогрессирующие формы, частые рецидивы активности гранулематозного воспаления с формированием склероза в поврежденных органах. Отмечают также субклиническое течение саркоидоза, нередко выявляемое при диспансерных осмотрах, маскирующееся под доброкачественную анемию, синдром хронической усталости, как правило, у женщин. Проблема развития ХБП у больных с саркоидозом хронического течения, в том числе с признаками прогрессирования заболевания и нетипичных клинических вариантов, изучена недостаточно.

Целью нашего исследования было определение частоты формирования ХБП у женщин, страдающих саркоидозом хронического течения.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 160 женщин, больных саркоидозом с первичным поражением легких, наблюдавшихся в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева в 2010–2016 гг.

У всех обследованных пациентов диагноз саркоидоза был подтвержден морфологически (биопсия легких и/или внутригрудных лимфатических узлов) и соответствовал критериям ATS/ERS/WASOG [2].

Критериями исключения являлись анамнестические сведения о нарушении мозгового кровообращения, инфаркте миокарда, артериальной гипертензии, сахарном диабете любого типа, заболеваниях почек (нефролитиаз, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит), активной инфекции (в том числе мочевыводящих путей), за-

болеваниях печени, системных заболеваниях соединительной ткани, злоупотреблении алкоголем.

Пациентки были разделены на группы в соответствии с течением саркоидоза. 1-ю группу составили 60 женщин, течение саркоидоза у которых характеризовалось как прогрессирующее и соответствовало II, III рентгенологическим стадиям. 2-ю – 60 пациенток с I, II рентгенологическими стадиями саркоидоза, не имевших признаков прогрессирования заболевания в течение 6–12 мес до включения в исследование. В группу сравнения (группа 3) вошли 40 больных, имевших в анамнезе II рентгенологическую стадию саркоидоза и достигших ремиссии за 14 мес и более до включения в исследование. Все пациенты были сопоставимы по возрасту. Наличие больных, страдающих ожирением I, II степеней, было одинаковым в группах.

Терапия ингибиторами АПФ (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) не применялась.

Обследование больных проводилось до назначения или возобновления иммуносупрессивной терапии. Длительность активности саркоидоза в группах 1 и 2 была сопоставима – 12–24 мес. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Клиническое обследование больных проводилось согласно Российским рекомендациям по саркоидозу и включало проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК), исследование функции внешнего дыхания, суточное мониторирование артериального давления (АД) дважды за время исследования. Производили оценку клинико-лабораторной активности и прогрессирования саркоидоза, в том числе с помощью определения активности в крови ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сывороточных показателей сурфактантных белков А (SP-A), D (SP-D) методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI триж-

Таблица 1

#### Характеристика групп пациенток с саркоидозом (n=160)

Группы, количество пациентов (n)	1-я (n=60)	2-я (n=60)	3-я (n=40)	Норма	p
Течение саркоидоза	Прогрессирующее	Ранняя ремиссия	Стойкая ремиссия		
Возраст, лет	41,3±13,3	39,3±12,4	40,1±11,5	–	–
ЖЕЛ, %	76,1±4,3	92,4±8,9	111,4±11,1	> 85	p <sub>1-3</sub> <0,001
Сатурация O <sub>2</sub> , %	93,3±2,5	97,4±1,5	98,7±1,3	98–100	p <sub>1-2</sub> <0,005 p <sub>1-3</sub> >0,100
ДН, степень	I–II	0–I	0		

Примечание. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ДН – дыхательная недостаточность.

ды с интервалом в 1,5–2 мес. Альбуминурию (АУ) определяли прямым иммунотурбидиметрическим методом 3 раза с интервалом в 1,5–2 мес. Дважды исследовали показатели кальция в крови и суточной моче, которые не превышали нормальных значений более чем на 5%. Дважды выполняли ультразвуковое исследование почек с целью определения их размеров и исключения нефролитиаза [7].

Прогрессирующее течение саркоидоза определяли при сочетании клинических, лабораторных и рентгенологических признаков, а именно: дыхательной недостаточности (ДН), изменения стадий заболевания согласно рентгенологической классификации от I к III, повышения SP-A, SP-D в крови, увеличения сывороточной активности АПФ.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ «SPSS Statistics 21.0» («SPSS Inc: An IBM Company», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического  $\pm$  ошибка средней. Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена,  $\tau$  Кендалла, коэффициента  $\gamma$ . Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Достоверное снижение рСКФ и повышение АУ выявлено только у пациенток с прогрессирующим течением саркоидоза (группа 1) и расценено как III стадия ХБП. В группе 2 у больных, достигших ремиссии саркоидоза с минимально выраженным респираторным дефицитом, показатели рСКФ соответствовали начальному снижению, что в сочетании с умеренным повышением АУ позволяло

отнести их в группу риска формирования ХБП. В группе 3 у пациенток, имевших ремиссию саркоидоза более 14 мес без формирования дыхательной недостаточности, показатели рСКФ и АУ были нормальными, что позволило констатировать отсутствие у них признаков ХБП (табл. 2).

Повышение сывороточных уровней сурфактантных протеинов А и D, отражающих соответственно активность альвеолита и прогрессирование пневмофиброза, отмечали также в группе 1. У пациенток, недавно достигших ремиссии, отмечали незначительные повышения SP-D, которые отражали наличие ограниченного по площади легочного склероза, не вызывавшего формирование значимого респираторного дефицита. Еще менее выражено были повышены показатели SP-A, что соответствовало отсутствию многочисленных активных саркоидозных очагов воспаления. В 3-ей группе уровни сурфактантных белков были нормальными, что подтверждало стойкую ремиссию заболевания. Сопоставление клинических, лабораторных и рентгенологических данных позволило рассматривать пациенток 1-й группы в качестве модели «прогрессирующего хронического саркоидоза». Корреляционный анализ выявил сильные прямые связи между признаками прогрессирования легочного фиброза и почечными показателями: снижением рСКФ и повышением АУ (табл. 3). Так, показатели рСКФ продемонстрировали прямую корреляцию высокого уровня с сурфактантными протеинами А и D ( $R_s=0,72$ ;  $p < 0,05$  и  $R_s=0,75$ ;  $p < 0,05$  соответственно), а также с суммарным показателем, отражающим прогрессирование легочного фиброза ( $R_s=0,71$ ;  $p < 0,05$ ). Достоверная прямая корреляция средней степени выявлена между альбуминурией и сывороточными уровнями SP-A и SP-D ( $R_s=0,52$   $p < 0,05$  и  $R_s=0,432$ ;  $p < 0,05$  соответственно) (см. табл. 3).

Артериальная гипертония чаще встречалась в

Таблица 2

### Результаты обследования пациенток с саркоидозом (n=160)

Группы, количество пациентов (n)	1-я (n=60)	2-я (n=60)	3-я (n=40)	Норма	Достоверные различия, p
ДН, степень	I–II	0–I	0		
АПФ, ЕД	118,0 $\pm$ 11,4	67,1 $\pm$ 13,2	42,2 $\pm$ 10,6	< 70	$p_{1-3} < 0,001$
Уровень SP-A в сыворотке, нг/мл	168 $\pm$ 19,5	95 $\pm$ 15,3	32 $\pm$ 15,2	0–100	$p_{1-3} < 0,001$
Уровень SP-D в сыворотке, нг/мл	182 $\pm$ 17,6	101,8 $\pm$ 31,1	48 $\pm$ 13,8	0–100	$p_{1-3} < 0,001$
Альбуминурия, мг/сут	40,1 $\pm$ 12,2	11,4 $\pm$ 2,7	7,2 $\pm$ 1,6	< 10	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	54,2 $\pm$ 10,3	88,5 $\pm$ 9,7	103,1 $\pm$ 11,0	> 90	$p_{1-3} < 0,001$

Примечание. ДН – дыхательная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, SP-A – сурфактантный протеин А, SP-D – сурфактантный протеин D, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3

**Корреляционный анализ сурфактантных протеинов SP-A, SP-D и pСКФ в общей группе больных саркоидозом (n= 160, p < 0,05)**

Корреляции	Коэффициент корреляции		
	по Spearman	по Gamma	по Kendall
SP-A – pСКФ	0,72	0,74	0,71
SP-D – pСКФ	0,75	0,80	0,73
SP-A – АУ	0,52	0,54	0,50
SP-D – АУ	0,43	0,42	0,41
pСКФ – прогрессирующий легочный фиброз	0,71	0,74	0,70

Примечание. SP-A – сурфактантный протеин А, SP-D – сурфактантный протеин D, pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, АУ – альбуминурия.

1-й группе, в которой повышение АД I-II степени было выявлено у 51 пациентки (85%). Достоверно реже АГ диагностировали у больных во 2-й группе – 29 (48%) ( $p < 0,05$  по критерию согласия Пирсона,  $\chi^2$ ) и повышение АД ограничивалось I степенью. В 3-й группе у 16 пациенток (40%) выявлена АГ I степени ( $p < 0,05$  по критерию согласия Пирсона).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Изолированный почечный саркоидоз не превышает 5%, при системном саркоидозе частота вовлечения почек составляет до 25% [4]. К основным вариантам саркоидозного поражения почек относят гранулематозное повреждение интерстиция, реже клубочков, а также развивающиеся вследствие дисметаболизма кальция (гиперкальциемия, гиперкальциурия) тубуло-интерстициальный нефрит и/или нефролитиаз. Любой из этих видов нефропатий приводит к формированию ХБП [1–6].

В наше исследование были отобраны женщины до 55 лет с легочным саркоидозом без первичного поражения почек, что позволило рассматривать ассоциированные с хроническим саркоидозом системное воспаление, прогрессирующий легочный фиброз и гипоксию в качестве факторов, способствующих формированию ХБП у данной категории больных. Для оценки вклада вышеуказанных факторов в развитие почечного процесса пациентки были разделены на группы в зависимости от наличия/отсутствия признаков активности и прогрессирования саркоидоза, которые были диагностированы на основании комплексного подхода, включавшего в том числе регистрацию ДН, повышение сывороточной активности АПФ, увеличение в крови маркера альвеолита SP-A и маркера легочного фиброза

SP-D [8]. Нами отмечено, что прогрессирующее течение хронического саркоидоза сопровождается стойкими изменениями почечных показателей, а именно снижением pСКФ – повышением альбуминурии. При благоприятном течении легочного заболевания без формирования дыхательной недостаточности наблюдалось лишь незначительное снижение pСКФ. Аналогичные данные получены рядом исследователей при самых распространенных патологиях дыхательной системы – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обструктивном апноэ во сне (ОАС). Выявлено, что прогрессирование ХОБЛ, ОАС часто ассоциируются с развитием ХБП [9–11]. В то же время, в доступной литературе нами найдено лишь 1 исследование с участием больных саркоидозом, в котором снижение СКФ рассматривается в комплексе с другими параметрами как прогностически негативное [1]. Мы отметили, что снижение СКФ соответствовало повышению уровней сурфактантных протеинов D и A, которые отражали прогрессирование легочного фиброза (SP-D), активность альвеолита (SP-A). Корреляционный анализ подтвердил наличие сильных прямых связей между снижением СКФ и увеличением указанных пульмонологических биомаркеров. Это позволяет обсуждать влияние длительно существующего системного воспаления при прогрессировании хронического саркоидоза на функцию почек, в том числе у больных, не имеющих специфического саркоидозного поражения почек, а также правомерность включения оценки СКФ в критерии активности и прогрессирования легочного саркоидоза.

Наличие АГ и ее степень в нашем исследовании также были тесно связаны с активностью основного заболевания и выраженностью проявлений ХБП, что подтверждено показателями pСКФ и АУ. Исследование протеинурии, как единственного показателя поражения почек, было проведено американскими коллегами с выявлением ее у 7% из 190 больных, причем авторы указали на наличие других факторов повреждения почек, помимо основного заболевания, однако, они не рассчитывали СКФ у своих пациентов, не указывали наличие у них АГ. Вместе с тем, ими отмечено, что достоверно чаще протеинурия регистрировалась у больных, получавших малые дозы глюкокортикостероидов по сравнению с теми, кто получал их средние дозы [12]. Следовательно, возможно обсуждать важность своевременного начала патогенетической терапии саркоидоза и коррекции АГ, в том числе препаратами с нефропротективным

действием для профилактики развития и торможения прогрессирования как первичного поражения почек при саркоидозе, так и почечного повреждения в рамках системного воспалительного процесса. Эффективность такой тактики была продемонстрирована английскими исследователями на малой выборке больных саркоидозом, у которых, однако, выявляли специфическое поражение почек. Авторы показали нарастание рСКФ с 24 до 37 мл/мин при морфологически верифицированном гранулематозном ТИН в результате применения системных глюкокортикостероидов и ингибиторов АПФ [13].

Проблема почечной дисфункции у больных с хронической легочной патологией изучена мало, несмотря на то, что очевидна интегральная роль почек в условиях респираторной гипоксии, эндотелиальных системных повреждений у лиц, страдающих хронической легочной патологией [14, 15]. Исследований, посвященных развитию ХБП при саркоидозе, нами, к сожалению, не найдено в доступном поиске.

Продолжение изучения этого направления, несомненно, позволит дополнительно обосновать актуальность патогенетической иммуносупрессивной терапии средствами, контролирующими активность ангиотензина, при наличии как проявлений активности и прогрессирования саркоидоза, так и признаков формирования ХБП у этих больных.

Ранее мы сообщали о неблагоприятном влиянии ожирения на показатели функции почек у больных саркоидозом [16]. Учитывая уже имеющиеся результаты, мы соблюдали равное соотношение больных с повышенной массой тела во всех группах, что позволило нам в данной работе не выделять этот фактор риска ХБП.

Полученные данные позволяют нам рекомендовать всестороннее обследование пациентов с саркоидозом любой, но прежде всего, легочной локализации, акцентируя внимание на состоянии функции почек, в том числе при нормальных показателях креатинина, кальция в крови и моче.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования указывают на взаимосвязь негативного влияния прогрессирующего течения хронического саркоидоза, на снижение скорости клубочковой фильтрации и формирование ХБП. При этом благоприятный исход саркоидоза, ранее протекавшего с признаками активности заболевания, не исключает риск формирования ХБП, что определяет необходимость

своевременного проведения патогенетической терапии, в том числе с нефропротективным воздействием.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brito-Zeryn P, Acar-Denizli N, Sisy-Almirall A et al. The Burden of Comorbidity and Complexity in Sarcoidosis: Impact of Associated Chronic Diseases. *Lung* 2017, published online Dec 11 2017. doi: 10.1007/s00408-017-0076-4
2. Judson MA, Costabel U, Drent M et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014 Apr 18;31(1):19–27
3. Baughman RP, Drent M, Culver DA et al. Endpoints for clinical trials of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012 Oct; 29(2):90–98
4. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 1623–1634. doi: 10.2147/TCRM.S74476
5. Dong W, Qiu B, Liu H, He L. Undiagnosed renal sarcoidosis in a patient with chronic interstitial nephritis. *Clin Rheumatol* 2017 Nov;36(11):2619–2622. doi: 10.1007/s10067-017-3801-8
6. Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383(9923):1155–1167. doi: 10.1016/S0140-6736-(13)60680-7
7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 2013;3:1–150
8. Бекетов ВД, Мухин НА. Клиническое значение определения серологических сурфактантных протеинов А и D и других биологических маркеров в диагностике саркоидоза и идиопатического легочного фиброза. *Клиническая фармакология и терапия* 2017; 4: 73–79. [Beketov VD, Mukhin NA. Clinical significance of serum surfactant proteins A and D and other biomarkers in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 26(4): 73–78.]
9. Kim MY, Boo S, Yoo M et al. Impact of chronic kidney disease among Korean adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Urol Nephrol* 2017 Jul;49(7):1225–1232. doi: 10.1007/s11255-017-1572-4
10. Gjerde B, Bakke PS, Ueland T et al. The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway. *Respir Med* 2012 Mar;106(3):361–366. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.004
11. Kanbay A, Buyukoglan H, Ozdogan N et al. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2012 Apr;44(2):535–539. doi: 10.1007/s11255-011-9927-8
12. Chopra A, Brasher P, Chaudhry H et al. Proteinuria in sarcoidosis: Prevalence and risk factors in a consecutive outpatient cohort. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2017; 34: 142–148
13. Oliveira B, Jayawardene S, Shah S. Single-centre experience of granulomatous interstitial nephritis-time for a new approach? *Clin Kidney J* 2017 Apr;10(2):249–254. doi: 10.1093/ckj/sfw119
14. Попова ЕН, Пономарев АБ, Попова ИА и др. Клиническое значение медиаторов эндотелиальной дисфункции в прогрессировании интерстициальных болезней легких. *Вестник современной клинической медицины* 2010;3(4): 32–36 [Popova EN, Ponomarev AB, Popova IA et al. Clinical significance of mediators of endothelial dysfunction in the progression of interstitial lung diseases. *Vestnik of modern clinical medicine* 2010; 3(4):32–36]
15. Gluhovschi G, Velciov S, Petrica L, Gluhovschi C. Aspects of renal-pulmonary pathogenic relationships in chronic kidney disease and chronic pulmonary diseases—a less-known connection. *Rom J Intern Med* 2014 Apr–Jun;52(2):68–77
16. Шоломова ВИ, Сагинова ЕА, Балацкий АВ и др. Дисфункция почек у больных с саркоидозом с избыточной массой тела. *Нефрология* 2017;21(2):41–47 [Sholomova VI,

Saginova EA, Balatskij AV et al. Renal dysfunction in patients with sarcoidosis with overweight. *Nephrology* 2017;21(2):41–47]

**Сведения об авторах:**

Доц. Лебедева Марина Валерьевна, канд. мед. наук  
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии. E-mail: marinaamica@mail.ru  
Assistant professor Marina V. Lebedeva, MD, Ph.D.  
Affiliations: 119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Department of Internal, Occupational diseases and pulmonology, e-mail: marinaamica@mail.ru

Шоломова Виктория Игоревна  
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии, ассистент; Университетская клиническая больница №3, отделение пульмонологии и профпатологии, врач-пульмонолог.

Victoria I. Sholomova, MD  
Affiliations: 119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Base Medicine, Department of Internal medicine; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Department of Internal, Occupational diseases and pulmonology; 3rd University Clinic, Department of pulmonology and occupational diseases.

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

Vladimir D. Beketov, MD  
Affiliations: 119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Department of Internal, Occupational diseases and pulmonology; 3rd University Clinic, Department of pulmonology and occupational diseases.

Проф. Стрижаков Леонид Александрович, д-р мед. наук  
119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафе-

дра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии.

Prof. Leonid A. Strizhakov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Department of Internal, Occupational diseases and pulmonology; 3rd University Clinic, Department of pulmonology and occupational diseases,

Серова Анна Григорьевна  
119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4, корпус «Б». Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, межклиническая иммунологическая лаборатория Централизованной лабораторно-диагностической службы, врач клинической лабораторной диагностики.

Anna G. Serova, MD  
Affiliations: 119435, Moscow, ul. B. Pirogovskaya, 2, building 4 «B». The first Moscow State Medical University. IM Sechenova, interclinical immunological laboratory of the Centralized laboratory and diagnostic service, a doctor of clinical laboratory diagnostics.

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

Assistant professor Marina V. Taranova MD, PhD  
Affiliations: 119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Department of Internal, Occupational diseases and pulmonology; 3rd University Clinic, Department of pulmonology and occupational diseases.

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

Mikhail Yu. Brovko  
Affiliations: 119435, Moscow, Rossolimo str, 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 3rd University Clinic, Department of pulmonology and occupational diseases.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 10.12.2017  
Принята в печать: 01.02.2018  
Article received: 10.12.2017  
Accepted for publication: 01.02.2018

© Л.С.Приходина, С.В.Папизж, З.Р.Баширова, М.Ludwig, 2018  
УДК [616.61-002.17+616.61-008.64+616.613-003.7]-053.2  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-74-80

*Л.С. Приходина<sup>1,2,\*</sup>, С.В. Папизж<sup>1</sup>, З.Р. Баширова<sup>1</sup>, М. Людвиг<sup>3</sup>*

## ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ МАМЫ МАЛЬЧИКОВ С БОЛЕЗНЬЮ ДЕНТА БЕССИМПТОМНЫМИ НОСИТЕЛЯМИ X-СЦЕПЛЕННОЙ ТУБУЛОПАТИИ?

<sup>1</sup>Отдел наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российской национальной исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва; <sup>2</sup>кафедра педиатрии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; <sup>3</sup>молекулярно-биологическая лаборатория Института клинической химии и фармакологии, г. Бонн, Германия

*L.S. Prikhodina<sup>1,2</sup>, S.V. Papizh<sup>1</sup>, Z.R. Bashirova<sup>1</sup>, M. Ludwig<sup>3</sup>*

## ARE MOTHERS OF BOYS WITH DENT'S DISEASE ASYMPTOMATIC CARRIERS FOR X-LINKED TUBULAR DISORDER?

<sup>1</sup>Department of hereditary and acquired kidney diseases of Research & Clinical Institute for Pediatrics n.a. Y.E. Veltishev, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of pediatrics, Russian Academy of Medical Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Molecular-biology laboratory of Institute of Clinical Chemistry & Clinical Pharmacology, Bonn, Germany

### РЕФЕРАТ

Болезнь Дента – X-сцепленная проксимальная тубулопатия, характеризующаяся низкомолекулярной протеинурией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом и прогрессированием в хроническую почечную недостаточность. Заболевание обусловлено мутациями в генах *CLCN5* или *OCRL* и проявляется у лиц мужского пола, в то время как женщины являются бессимптомными носителями. **ЦЕЛЬ:** исследование фенотипа и генотипа матерей мальчиков с болезнью Дента для исключения бессимптомного носительства мутаций генов *CLCN5* и *OCRL*, ответственных за развитие X-сцепленной тубулопатии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено клиническое и молекулярно-генетическое обследование 9 матерей 10 мальчиков с болезнью Дента из 8 неродственных семей. Прямое секвенирование по Сэнгеру генов *CLCN5* и *OCRL* выполнено у всех пациентов и их мам. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Статус носителей болезни Дента 1-го (n=7) и 2-го (n=2) типов был подтвержден у всех обследованных мам пробандов. Превалирующими клиническими проявлениями болезни Дента у мам пациентов являлись снижение реабсорбции фосфатов, гипофосфатемия, медуллярный нефрокальциноз и прогрессирование в хроническую болезнь почек 2 стадии. Реже наблюдались низкомолекулярная протеинурия и гиперкальциурия. Полный фенотип болезни Дента выявлен у 2 женщин – двоюродных сестер, носителей болезни Дента 1-го типа. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У мам мальчиков с болезнью Дента установлена фенотипическая вариабельность клинических проявлений X-сцепленной тубулопатии, что может быть следствием транслокации или инактивации X-хромосомы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости диагностического обследования матерей мальчиков с болезнью Дента с целью определения фенотипа и своевременной профилактики прогрессирования заболевания в хроническую почечную недостаточность.

**Ключевые слова:** болезнь Дента, X-сцепленная тубулопатия, женщины-носители, низкомолекулярная протеинурия, реабсорбция фосфатов, нефрокальциноз, прогрессирование

### ABSTRACT

Dent's disease is an X-linked proximal tubulopathy characterized by low molecular weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, and progression to chronic kidney failure. The disease is caused by mutations in *CLCN5* or *OCRL* genes and affects males, whereas female carriers are generally asymptomatic. **THE AIM:** to study phenotype and genotype of patients' mothers with Dent's disease to exclude asymptomatic carrier of *CLCN5* or *OCRL* gene mutations responsible for X-linked tubulopathy development. **PATIENTS AND METHODS.** We conducted clinical and molecular-genetic study of 9 mothers of 10 boys with Dent's disease from 8 unrelated families. Direct Sanger sequencing of *CLCN5* and *OCRL* genes were carried out with genomic DNA of all patients and their mothers. **RESULTS.** Carrier status of Dent's disease 1 (n=7) and 2 types (n=2) was confirmed in all patients' mothers. The most prevalent features of Dent's disease in probands' mothers were decrease in phosphate reabsorption, hypophosphatemia, medullary nephrocalcinosis and progression to CKD 2 stage. Low molecular weight proteinuria and hypercalciuria were rare revealed in carrier females. Full phenotype of Dent's disease discovered in 2 cousins females carrier for Dent's disease 1 type. **CONCLUSION.** We found that all carrier females had phenotypic variation of Dent disease' symptoms. We speculate that revealed phenotype in carrier females for Dent disease might be a consequence of autosome translocation or nonrandom X chromosome inactivation. These data suggest that clinicians should consider a diagnostic evaluation of mothers of boys with Dent's disease to determine phenotype and early prevention of progression to chronic kidney disease.

**Keywords:** Dent's disease, X-linked tubular disorder, carrier females, low molecular weight proteinuria, phosphate reabsorption, nephrocalcinosis, progression

\*Приходина Л.С. Тел.: 8(495) 483-36-53, Email: prikhodina@rambler.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Дента – X-сцепленная проксимальная тубулопатия, характеризующаяся низкомолекулярной протеинурией, гиперкальциурией, нефрокальцинозом и прогрессированием в хроническую почечную недостаточность (ХПН).

Впервые клиническое описание заболевания представлено С.Е. Dent и М. Friedman в 1964 году [1]. Распространенность болезни Дента в настоящее время остается неизвестной, что, вероятно, связано с редкой диагностикой данного заболевания. Болезнь Дента представляет собой редкое заболевание, около 250 семей описано в литературе в настоящее время.

В 60% случаев заболевание обусловлено мутациями в гене *CLCN5* (OMIM #300009), локализованном на хромосоме Xp11, ответственного за развитие болезни Дента 1-го типа [2, 3]. У 15% пациентов идентифицированы мутации в гене *OCRL* (OMIM #300555), локализованном на хромосоме Xq26.1, приводящие к болезни Дента 2-го типа [4]. У 25% пациентов с клиническими признаками болезни Дента не выявлены мутации в генах *CLCN5* или *OCRL*, что, вероятно, связано с пока неизвестными генами-кандидатами заболевания [5].

Клинические проявления болезни Дента 1-го типа в детском возрасте у большинства мальчиков немногочисленны. Нередко первым признаком заболевания является случайно обнаруженная протеинурия 0,5 – 1 г/л, которая при обследовании является, преимущественно, низкомолекулярной и наблюдается у 100% пациентов [6]. Нефротическая протеинурия описана у 20–44% мальчиков с болезнью Дента 1-го типа [7, 8]. Гиперкальциурия наблюдается у 70–95% лиц мужского пола, нефрокальциноз отмечается в 75% случаев [6, 7]. Более чем у трети пациентов с болезнью Дента выявляются гипофосфатемия со снижением тубулярной реабсорбции фосфатов, уролитиаз, аминоацидурия, рахитические деформации костей [9, 10].

Болезнь Дента 2-го типа нередко рассматривается как мягкий вариант синдрома Лоу и характеризуется сходным фенотипом с болезнью Дента 1-го типа, но в ряде случаев с невыраженными экстраренальными проявлениями в виде мышечной гипотонии, снижении IQ. У пациентов с болезнью Дента 2-го типа часто выявляются повышенный уровень в крови ферментов мышечной ткани лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы [11].

У большинства пациентов мужского пола с болезнью Дента отмечается медленно прогрессирующее снижение функций почек с формированием

терминальной ХПН у 30–80% мужчин в возрасте 30–50 лет [11]. Снижение функций почек до ХБП 2 стадии в детском возрасте отмечено у 45% мальчиков с болезнью Дента 1-го типа [7].

В основе патогенеза болезни Дента лежит генетическое детерминированное нарушение транспорта в клетках проксимальных канальцев, сопровождаемое потерей мегалина и кубилина в апикальной щеточной каемке, дефектом апикального эндоцитоза, что клинически проявляется в виде низкомолекулярной протеинурии и развитием синдрома Фанкони [12]. Дисбаланс между различными звеньями патогенеза заболевания может приводить к широкой вариабельности клинических проявлений болезни Дента даже среди членов одной семьи при отсутствии установленных генотип-фенотипических ассоциаций [9, 10].

Болезнь Дента 1-го и 2-го типов клинически проявляется у лиц мужского пола, а женщины являются облигатными бессимптомными носителями заболевания в соответствии с X-сцепленным типом наследования патологии [9, 13].

В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что у женщин – гетерозиготных носителей болезни Дента не выявлено нефрокальциноза и/или уролитиаза, нарушения реабсорбции фосфатов, снижения функционального состояния почек [13].

В многочисленных исследованиях у девочек – носителей мутаций в генах *CLCN5* или *OCRL* установлен мягкий фенотип болезни Дента в виде низкомолекулярной протеинурии у 60–90%, гиперкальциурии – у 30%, редким выявлением нефрокальциноза и прогрессированием в ХПН [14, 15]. Появление клинических симптомов болезни Дента у лиц женского пола с мутациями в генах *CLCN5* или *OCRL* может быть обусловлено инактивацией X-хромосомы [13].

До настоящего времени остается неизученным вопрос наличия и выраженности клинических проявлений болезни Дента у женщин – носителей мутаций генов *CLCN5* и *OCRL* и целесообразности их обследования для своевременного проведения терапевтических мероприятий.

Целью настоящего исследования являлось исследование фенотипа и генотипа матерей мальчиков с болезнью Дента для исключения/подтверждения бессимптомного носительства мутаций генов *CLCN5* и *OCRL*, ответственных за развитие X-сцепленной тубулопатии.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое и молекулярно-

генетическое обследование 9 мам 10 мальчиков с болезнью Дента, наблюдавшихся в отделе наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Медиана возраста мам пробандов на момент обследования составляла 35 (ИКР: 32–39) лет. Болезнь Дента у мальчиков клинически диагностирована на основании выявленной низкомолекулярной протеинурии в комбинации с гиперкальциурией, гипофосфатемией и нефрокальцинозом [16].

Низкомолекулярная протеинурия определялась при повышении экскреции  $\beta$ 2-микроглобулина с мочой  $>300$  нг/мл. Гиперкальциурия устанавливалась при повышении референсных значений экскреции кальция с мочой более 6,25 ммоль/сут в соответствии с возрастом и полом [17].

Гиперфосфатурия оценивалась при превышении 95-го перцентиля референсных значений экскреции фосфора в моче в соответствии с возрастом и полом [18]. Гипофосфатемия определялась при снижении уровня фосфора в крови менее 1,3 ммоль/л. Тубулярная реабсорбция фосфатов (ТРФ) рассчитывалась по формуле [19]:

$$\text{ТРФ (\%)} = \frac{(1 - \text{креатинин крови} \times \text{фосфор мочи}) \times 100}{\text{креатинин мочи} \times \text{фосфор крови}}$$

Снижение ТРФ оценивалось при снижении расчетного параметра менее 85%. Расчет коэффициента максимальной ТРФ по отношению к рСКФ ( $\text{ТмРФ}/\text{рСКФ}$ ) осуществляли по формулам [19]:

- при  $\text{ТРФ} \leq 86\%$   $\text{ТмРФ}/\text{рСКФ} = \text{ТРФ} \times \text{фосфор крови}$ ;

- при  $\text{ТРФ} \geq 86\%$   $\text{ТмРФ}/\text{рСКФ} = \alpha \times \text{фосфор крови}$ , где  $\alpha = \frac{0,3 \times \text{ТРФ}}{1 - (0,8 \times \text{ТРФ})}$ ;

Снижение  $\text{ТмР}/\text{рСКФ}$  оценивалось при  $\text{ТмРФ}/\text{рСКФ} < 0,90$  ммоль/л в соответствии с референсными значениями по полу и возрасту [19, 20].

Выраженность медуллярного нефрокальциноза определяли при УЗИ в зависимости от степени повышения эхогенности медуллярных пирамид почек: 1 степень – фокальное повышение эхогенности пирамид, в том числе ободки вокруг пирамид; 2 степень – распространенное повышение эхогенности пирамид без акустической тени; 3 степень – выраженное гомогенное распространенное повышение эхогенности пирамид с акустической тенью [21]. Полиурия определялась как суточный объем выделенной мочи более 3 л/1,73 м<sup>2</sup>/сут.

Функциональное состояние почек у матерей пробандов оценивалось с определением расчет-

ной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ [22], у мальчиков с болезнью Дента – по формуле Шварца [23]. Последующая оценка функций почек по стадиям хронической болезни почек (ХБП) у женщин-носителей и их сыновей определялась в соответствии с классификацией *K/DOQI* [24].

Молекулярно-генетическое исследование проводилось с использованием геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов крови всех матерей пробандов и их сыновей методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), амплификации и последующего автоматического секвенирования всех кодирующих и экзон-интронных регионов генов *CLCN5* и *OCRL* с использованием ранее описанных праймеров и условий ПЦР [3, 25].

Характеристики идентифицированных мутаций в генах *CLCN5* и *OCRL* представлены в соответствии с данными генетических баз: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<https://www.omim.org>), NCBI 1000 Genomes Browser (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes>) и Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

Статистический анализ полученных данных проводили по общепринятым методикам вариационной статистики с использованием программы SPSS for Windows 17.0 (IBM Inc., США). Выбор критериев проверки гипотез проводился в зависимости от типа распределения. В случае отличия распределения от нормального применяли методы непараметрической статистики, для нормально распределенных данных в ходе их описания использовали среднее и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Результаты исследования представлены как медиана и интерквартильный размах (ИКР) (25-й; 75-й перцентили). Статистическую значимость различий двух средних определяли при помощи критерия Манна–Уитни, для оценки силы связи между изучаемыми переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста включенных в исследование мам мальчиков с болезнью Дента составляла 35 (ИКР: 32–39) лет.

Статус носителей болезни Дента 1-го ( $n=7$ ) и 2-го ( $n=2$ ) типов был подтвержден у всех обследованных мам пациентов. Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили идентифицировать патогенные гетерозиготные мутации в гене

*CLCN5*: с.1909C>T (p.Arg637\*) (n=2), с.731C>T (p.Ser244Leu) (n=2), с.211C>T (p.Arg707Ter) (n=1), с.842C>T (p.Ser281Leu) (n=1), с.206-2A>G (n=1) и в гене *OCRL* (n=2): с.316A>T (p.Lys106\*) и с.1497C>T (p.Arg493Trp) (табл. 1). В 5 (55,6%) случаях выявленные мутации ранее не описаны, включая в гене *CLCN5* (n=3) и в гене *OCRL* (n=1).

Незначительная протеинурия, преимущественно низкомолекулярная в виде повышенной экскреции  $\beta$ 2-микроглобулина, и гиперкальциурия выявлены у 2 (22,2%) мам мальчиков с болезнью Дента (табл. 2). Мочевое синдром не отмечалось у 7 (77,8%) женщин – носителей данной патологии. Сниженная ТРФ определена у 6 (66,7%) обследованных мам пробандов с болезнью Дента, со сниженным коэффициентом ТмРФ/рСКФ у 5 (55,6%) женщин – носителей заболевания. Гипофосфатемия обнаружена у 7 (77,8%) обследованных женщин. Медуллярный нефрокальциноз 1 степени выявлен при УЗИ почек у 6 (66,7%) мам пробандов с болезнью Дента. Гиперфосфатурия и полиурия не выявлены ни у одной из обследованных женщин – облигатных носителей мутаций в генах *CLCN5* и *OCRL*.

Снижение функций почек до ХБП 2 стадии установлено у 6 (66,7%) женщин – носителей бо-

лезни Дента. Медиана рСКФ у матерей – гетерозиготных носителей заболевания была статистически значимо выше по сравнению с их сыновьями с болезнью Дента, обследованными в возрасте 12 (8,1; 15,1) лет: 86,0 (82,0; 94,0) пр. 74,0 (66,5; 82,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,022) (рисунок). Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между рСКФ при последнем обследовании у матерей – носителей *CLCN5* и *OCRL* мутаций и у мальчиков с болезнью Дента: r=0,676 (p=0,025).

Ни у одной из обследованных женщин – носителей болезни Дента не выявлено бессимптомное носительство мутаций в генах *CLCN5* и *OCRL*. Полный фенотип в виде низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурии, нарушения реабсорбции фосфатов с гипофосфатемией, медуллярным нефрокальцинозом и прогрессированием в ХБП 2 стадии выявлен у 2 (22,2%) женщин – двоюродных сестер – носителей болезни Дента 1-го типа.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования установлена широкая вариабельность клинических проявлений болезни Дента у всех обследованных матерей мальчиков с данной X-сцепленной тубулопатией.

Таблица 1

#### Молекулярно-генетические характеристики мам мальчиков с болезнью Дента (n=9)

№ п/п	Носитель болезни Дента, типы	Ген	Экзон	Положение в ДНК	Аминокислотная замена	NCBI 1000 Genomes Browser	Тип мутации
1	1-й	CLCN5	10	с.1909C>T	p.Arg637*	rs151340626	Нонсенс
2 <sup>§</sup>	1-й	CLCN5	8	с.842C>T	p.Ser281Leu	новая	Миссенс
3	1-й	CLCN5	10	с.1909C>T	p.Arg637*	rs151340626	Нонсенс
4 <sup>¥</sup>	1-й	CLCN5	7	с.731C>T	p.Ser244Leu	rs151340626	Миссенс
5 <sup>¥</sup>	1-й	CLCN5	7	с.731C>T	p.Ser244Leu	rs151340626	Миссенс
6	1-й	CLCN5	4	с.206-2A>G	-	новая	Сайта сплайсинга
7	2-й	OCRL	5	с.316A>T	p.Lys106*	новая	Нонсенс
8	1-й	CLCN5	13	с.211C>T	p.Arg707Ter	новая	Миссенс
9	2-й	OCRL	15	с.1497C>T	p.Arg493Trp	новая	Миссенс

Примечание. Здесь и в табл. 2: § мама 2-х сыновей с болезнью Дента; ¥ двоюродные сестры.

Таблица 2

#### Клинические характеристики мам мальчиков с болезнью Дента (n=9)

№ п/п	Возраст, годы	$\beta$ 2-микроглобулин мочи, нг/мл	Кальций мочи, ммоль/сут	Фосфор крови, ммоль/л	Креатинин крови, ммоль/л	рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	ТРФ, %	ТмРФ/рСКФ, ммоль/л	Нефрокальциноз, степень
1	42	<300	0,76	1,08	87	71	48,8	0,53	1
2 <sup>§</sup>	36	<300	7,4	1,06	81	80	84,1	0,89	1
3	51	<300	2,31	1,19	67	91	94,4	1,01	1
4 <sup>¥</sup>	35	3970	8,12	1,3	77	86	81,9	1,07	1
5 <sup>¥</sup>	28	60800	5,04	1,12	82	84	72	0,81	1
6	29	<300	2,4	1,38	42	133	93,2	1,09	-
7	36	<300	0,37	1,12	77	86	81,2	0,86	-
8	35	<300	3,8	0,9	75	89	78,8	0,83	-
9	35	<300	4,1	1,41	70	97	89,5	1,2	1

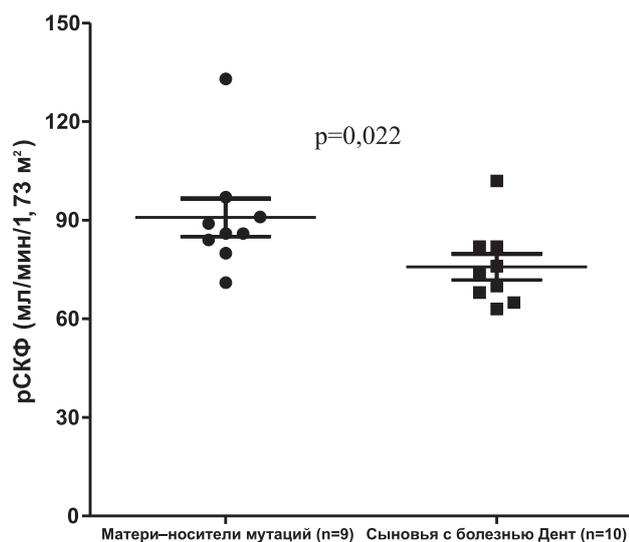


Рисунок. pСКФ у матерей – облигатных носителей мутаций в генах *CLCN5* и *OCRL* и их сыновей с болезнью Дента.

Преобладающими клиническими проявлениями болезни Дента, выявленными более чем у 50% мам пациентов, являлись нарушения реабсорбции фосфатов с гипофосфатемией, медуллярный нефрокальциноз и прогрессирование в ХБП 2 стадии. Полученные нами результаты согласуются с данными исследования S.C. Reinhart и соавт. (1995), в котором уролитиаз и снижение pСКФ установлены у 66,7 и 30,8% соответственно женщин – носителей заболевания [13]. В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что у женщин – гетерозиготных носителей болезни Дента не выявлено нефрокальциноза и/или уролитиаза, нарушения реабсорбции фосфатов, снижения функционального состояния почек [14].

Нами установлено, что низкомолекулярная протеинурия отмечалась у 22,2% женщин-носителей болезни Дента. По данным ранее проведенных исследований, низкомолекулярная протеинурия выявлялась у 80–100% женщин – носителей болезни Дента [13]. При этом, как и в данном исследовании, протеинурия незначительной степени выраженности обнаружена только у 15,4% мам мальчиков с болезнью Дента [13].

В результате проведенного нами исследования установлено, что гиперкальциурия отмечалась у 22,2% женщин – носителей болезни Дента. Сходные результаты получены в исследовании S.C. Reinhart и соавт. (1995), в котором гиперкальциурия выявлена у 33,3% обследованных женщин-носителей мутаций болезни Дента [13]. По данным исследования O. Wrong (1994), у 50% женщин – носителей болезни Дента определялась гиперкальциурия [26]. Установленные раз-

личия в частоте гиперкальциурии среди женщин-носителей могут быть связаны с различным типом мутаций в генах заболевания.

Впервые в литературе нами выявлен полный фенотип болезни Дента 1-го типа у 22,2% обследованных женщин-носителей.

Установленная фенотипическая вариабельность клинических проявлений болезни Дента у всех мам мальчиков с данной X-сцепленной тубулопатией может быть следствием как аутомсомной транслокации – обмена генетической информацией между X-хромосомой и аутомсомой без потери материала, так и неслучайной инактивации X-хромосомы, при которой соотношение инактивации хромосомы отцовского или материнского X изменяется в сторону одного из родителей [27].

В результате неслучайной инактивации X-хромосомы в ранней эмбриональной жизни, у гетерозиготных женщин наблюдается мозаицизм по X-сцепленной экспрессии гена как от материнской, так и отцовской X-хромосомы [27]. Поскольку выбор одной или другой X-хромосомы в начале процесса инактивации обычно является неслучайным [27], значительное отклонение или перекося от ожидаемой средней картины инактивации X-хромосомы (т.е. 50:50) в определенной популяции женщин-носителей предполагает, что X-связанная мутация изменяет жизнеспособность или пролиферацию клеток *in vivo* [28].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости раннего диагностического обследования матерей мальчиков с болезнью Дента с целью определения наличия и выраженности клинических проявлений патологии и своевременной профилактики прогрессирования ХБП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные проведенного исследования свидетельствуют о наличии клинических проявлений болезни Дента у всех женщин – носителей мутаций в генах *CLCN5* или *OCRL*, несмотря на X-сцепленный тип наследования патологии.

Преобладающими клиническими проявлениями болезни Дента у мам пациентов являлись нарушения реабсорбции фосфатов с гипофосфатемией, медуллярный нефрокальциноз и наличие ХБП С2 ст.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости диагностического обследования матерей мальчиков с болезнью Дента с целью определения фенотипа и своевременной профилактики прогрессирования ХБП.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dent CE, Friedman M. Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Childh* 1964;39:240–249
  2. Hoopes RR, Raja KM, Koich A et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease. *Kidney Int* 2004;65:1615–1620
  3. Lloyd SE, Gunther W, Pearce SH et al. Characterisation of renal chloride channel, CLCN5, mutations in hypercalciuric nephrolithiasis (kidney stones) disorders. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1233–1239
  4. Hoopes RR, Shrimpton AE, Knohl SJ et al. Dent disease with mutations in OCRL1. *Am J Hum Genet* 2005;76:260–267
  5. Anglani F, D'Angelo A, Bertizzolo LM et al. Nephrolithiasis, kidney failure and bone disorders in Dent disease patients with and without CLCN5 mutations. *Springerplus* 2015;4:492
  6. Devuyt O, Thakker RV. Dent's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;14;5:28
  7. Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Załuska-Leśniewska I et al. Dent disease in Poland: what we have learned so far? *Int Urol Nephrol* 2017;49(11):2005–2017
  8. Berkel Yv, Ludwig M, Wijk JAE, Bökenkamp A. Proteinuria in Dent disease: a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2017;32:1851–1859
  9. Claverie-Martin F, Ramos-Trujillo E, Garcia-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol* 2011;26(5):693–704
  10. Ludwig M, Utsch B, Balluch B et al. Hypercalciuria in patients with CLCN5 mutations. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1241–1250
  11. Bökenkamp A, Böckenhauer D, Cheong HI et al. Dent-2 disease: a mild variant of Lowe syndrome. *J Pediatr* 2009; 155(1): 94–99
  12. Smith AJ. Characterization of Dent's disease mutations of CLC-5 reveals a correlation between functional and cell biological consequences and protein structure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296: 390–397
  13. Reinhart SC, Norden AG, Lapsley M. et al. Characterization of carrier females and affected males with X-linked recessive nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1451–1461
  14. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: Clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998; 53:3–17
  15. Norden AG, Scheinman SJ, Deschodt-Lanckman MM et al. Tubular proteinuria defined by a study of Dent's (CLCN5 mutation) and other tubular diseases. *Kidney Int* 2000;57(1):240–249
  16. Edvardsson VO, Goldfarb DS, Lieske JC et al. Hereditary causes of kidney stones and chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(10):1923–1942
  17. Foley KF, Boccuzzi L. Urine Calcium: Laboratory Measurement and Clinical Utility. *Lab Medicine* 2010;41:683–686
  18. Prie D, Ravery V, Boccon-Gibod L, Friedlander G. Frequency of renal phosphate leak among patients with calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60:272–276
  19. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998; 35:201–206
  20. Manghat P. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* 2014;51:631–656
  21. Ronnefarth G, Misselwitz J, members of the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:1016–1021
  22. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010;55(4):622–627
  23. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *J Am Soc Nephrol* 2009; 4(11): 1832–643
  24. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1–266
  25. Sekine T, Nozu K, Iyengar R. et al. OCRL1 Mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 975–980
  26. Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *Q J Med* 1994;87:473–493
  27. Lyon MF. Sex chromatin and gene action in the mammalian X chromosome. *Am J Hum Genet* 1962;14:135–148
  28. Lyon MF. Chromosomal and subchromosomal inactivation. *Ann Rev Genet* 1968;2:31–52
- Сведения об авторах:**  
 Проф. Приходина Лариса Серафимовна, д-р мед. наук  
 Россия, 125412, Москва ул. Талдомская, д. 2. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, доктор медицинских наук; ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии. Тел.: 8(495) 483-36-53, Email: prikhodina@rambler.ru  
 Prof. Larisa S. Prikhodina, MD, PhD., DMedSci  
 Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomsкая St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7(495)483-3653, E-mail: prikhodina@rambler.ru
- Папиж Светлана Валентиновна, канд. мед. наук  
 Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: 8(495) 483-21-83, E-mail: papijsveta@mail.ru  
 Svetlana V. Papizh, MD, PhD.  
 Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomsкая St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7(495)483-2183, E-mail: papijsveta@mail.ru
- Баширова Зия Рамильевна  
 Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: 8(495) 483-21-83, E-mail: z-bash@mail.ru  
 Zilya Bashirova, MD  
 Affiliations: Russia, 125412 Moscow, Taldomsкая St., 2. Research Clinical Institute for Pediatrics n.a. acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University, Division of Inherited & Acquired Kidney Diseases. Phone: +7(495)483-2183, E-mail: z-bash@mail.ru

Проф. Людвиг Михаэль, д-р мед. наук  
Германия, 53127, г. Бонн, ул. Sigmund-Freud-Srabe, 25. Ин-  
ститут Клинической Химии и Клинической Фармакологии,  
молекулярно-биологическая лаборатория, отдел геномики.  
Тел.: +49-228-6885-418, E-mail: mludwig@uni-bonn.de  
Prof. Ludwig Michael, MD, PhD.  
Affiliations: Germany 53127 Bonn Sigmund-Freud-Srabe,  
25. Institute of Clinical Chemistry & Clinical Pharmacology,  
Molecular Biology Laboratory, Department of Genomics. Phone:  
+49-228-6885-418, E-mail: mludwig@uni-bonn.de

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта  
интересов.*

Поступила в редакцию: 15.01.2018  
Принята в печать: 01.02.2018  
Article received: 15.01.2018  
Accepted for publication: 01.02.2018

© Н.Б.Гордовская, Ю.В.Коротчаева, 2018  
УДК [618.2/3 : 616.6 : 616.9]-08  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87

*Н.Б. Гордовская\*, Ю.В. Коротчаева*

## ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ – ФОКУС НА БЕССИМПТОМНУЮ БАКТЕРИУРИЮ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия

*N.B. Gordovskaya, Y.V. Korotchaeva*

## URINARY TRACT INFECTION IN PREGNANT WOMEN – FOCUS ON ASYMPTOMATIC BACTERIURIA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) поражает 5–10% беременных женщин. При беременности выделяют три клинических варианта ИМП: бессимптомную бактериурию (ББ), острый цистит и пиелонефрит. ББ – микробиологический диагноз, основан на результатах культуры образца мочи. ББ является фактором риска симптоматической ИМП, серьезных материнских и фетальных осложнений. Рекомендованы скрининг и лечение ББ у всех беременных.

**Ключевые слова:** инфекция мочевых путей, беременность, бессимптомная бактериурия, диагностика, лечение

### ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) affecting up to 5–10% of pregnant women. Three clinical types of pregnancy are distinguished: asymptomatic bacteriuria (ASB), acute cystitis and pyelonephritis. ASB is microbiological diagnosis which should be based on results of culturing of urine samples. ASB is the risk factor of a symptomatic UTI, severe maternal and fetal complications. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria is recommended in all pregnant women.

**Keywords:** urinary tract infection, pregnancy, asymptomatic bacteriuria, diagnosis, treatment

Лечение инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных женщин относится к числу актуальных проблем как в акушерстве, так и в нефрологии, однако, несмотря на успехи достигнутые в этом направлении, проблема все еще далека от разрешения. Это связано с ограниченным выбором антимикробных препаратов из-за их возможного трансплацентарного перехода с неблагоприятным влиянием на плод, развитием резистентности возбудителей к ранее применяемым препаратам, нередко латентным или рецидивирующим течением инфекции во время беременности.

### Инфекция мочевых путей у беременных

ИМП является результатом внедрения микроорганизмов в ранее стерильную мочевую систему

\*Гордовская Н.Б. 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии. E-mail: nbgordovskaya@bk.ru

(за исключением нижней трети уретры) и широко распространена среди женщин детородного возраста. В общей популяции беременных ИМП регистрируется в 5–10% случаев и более [1–3], при этом приблизительно 5% пациентов нуждаются в госпитализации [4].

В структуре бактериальных инфекций, осложняющих течение беременности, доля ИМП составляет примерно 40%. Предрасполагающими факторами для её развития в период беременности являются характерные анатомо-функциональные изменения в мочевой системе, среди которых определяющими считаются снижение тонуса мочеточников, мочевого пузыря, чашечно-лоханочной системы за счет гормональных изменений; механическое сдавление мочевых путей растущей маткой (II–III триместр). Кроме того, в связи с возрастающей клубочковой фильтрацией в период беременности отмечается увеличение в моче концентрации глюкозы, белка, метаболитов стероидных гормонов, что способствует размно-

жению бактерий и снижает устойчивость уроэпителиа к инфекционной инвазии. Моча приобретает устойчивую щелочную реакцию [5].

ИМП во время беременности может проявляться бессимптомной бактериурией (ББ), острым циститом, острым пиелонефритом (или обострением хронического пиелонефрита).

Клинические проявления заболевания зависят от типа уропатогенов, их вирулентности, резистентности к антимикробным препаратам, наличия или отсутствия факторов, влияющих на состояние уродинамики, а также от общего состояния организма.

ИМП может повышать риск развития серьезных акушерских и неонатальных осложнений беременности и родов: анемии, артериальной гипертензии, преждевременного излития околоплодных вод, рождения детей с низкой массой тела (< 2500 г), что, в свою очередь, приводит к повышению перинатальной смертности [3, 6, 7].

### **Бессимптомная бактериурия при беременности**

Особое внимание при беременности уделяется раннему выявлению ББ, история изучения которой берет свое начало с 50-х годов прошлого века, а уже с 60-х годов была отмечена связь ББ с развитием пиелонефрита у женщин во время беременности [6].

Взгляд на роль ББ в развитии симптоматической ИМП и целесообразности ее лечения у беременных и небеременных различен.

У здоровых небеременных женщин ББ спонтанно регрессирует в 73–85% случаев, риск развития острых ИМП на фоне ББ составляет всего 3–4% [8], однако при сходной частоте ББ у беременных и небеременных (от 2 до 10%) риск развития острых ИМП при беременности существенно повышается. Так, у женщин с нелеченной до беременности ББ в 20–50% развивается острый цистит и в 30–40% случаев – острый пиелонефрит [8–10]. У большинства беременных ББ отражает колонизацию периуретральной области, имевшуюся еще до беременности. ББ у беременных даже без развития клинически выраженной ИМП может приводить к преждевременным родам, анемии, низкой массе тела новорожденного и внутриутробной гибели плода [10, 11]. Напротив, лечение ББ на ранних сроках беременности достоверно снижает частоту развития острого пиелонефрита на более поздних сроках (II–III триместр) до 70–80%, улучшает состояние плода [12]. По данным J. Scharf, F. Smaill, у беременных с нелеченной ББ частота

острого пиелонефрита составила 30% в сравнении с 1,8% у женщин с пролеченной ББ [13].

Анализ результатов (обзор Cochrane 2015) 14 рандомизированных исследований с участием 2000 женщин показал, что антибактериальное лечение ББ, выявленной во время дородового скрининга, в сравнении с плацебо или отсутствием лечения достоверно снижает риск развития пиелонефрита (ОШ 0,23; 95% ДИ: 0,13–0,41), преждевременных родов (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,11–0,62), персистирующей бактериурии во время родов (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,18–0,53), низкой массы тела при рождении (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,45–0,93) [14].

Распространенность ББ в популяции беременных женщин в среднем составляет 6%, варьируя от 2 до 10% и более в зависимости от их социально-экономического положения [15]. Так, в Nairobi (Кения) из 1020 женщин при первом посещении женской консультации ББ была выявлена в 21,5% с доверительным уровнем 95% [16], в Каире (Египет) – у 17 из 171 беременной женщины (10% 95% CI 5,95% to 15,53%) [2]. Персистенцию бактериурии способствуют особенности как макроорганизма (дефекты местных защитных механизмов с недостаточной выработкой нейтрализующих антител), так и микроорганизма, обладающего определенным набором вирулентности (адгезины, гемолизин, К-антиген и др.) [17].

### **Этиология инфекции мочевых путей**

Основными возбудителями ИМП у беременных, так же как и у не беременных, являются микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae, преимущественно *E.coli* (65–90%), значительно реже *Klebsiella* spp. (7,6–8,8%), *Enterobacter* spp. (1,8–9,2%), *Staphylococcus* spp. (3,4–15%) и *Streptococcus agalactiae* (2–10%) [15, 18, 19]. Еще реже инфекция может быть обусловлена *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, описана также *Chlamydia trachomatis* [11, 20].

Важнейшим фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E.coli* и других микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae является их способность прикрепляться к уротелию за счет адгезинов – ворсинок I типа (pili); P-ворсинок (pap); S-ворсинок (sfa), антигенов полисахаридной капсулы и др., что позволяет микробам не только скапливаться на поверхности слизистой оболочки мочевых путей (колонизировать), но и проникать в ткани, формировать биопленки, особенно при ослаблении местных и общих защитных механизмов организма человека [21].

С 1990-х годов особое внимание уделяется из-

учению роли бета-гемолитического стрептококка группы В (СГВ) *Streptococcus agalactiae*, выявляемого в период беременности в составе влагалищной микрофлоры у 20–36% женщин и в моче у 5–10% женщин [11, 22, 23].

Максимальная обсемененность влагалища СГВ наблюдается в сроки 35–37 нед беременности, поэтому в эти сроки проводится скрининг на её наличие и лечение при выявлении.

В большинстве случаев колонизация СГВ протекает бессимптомно, однако при этом примерно в 25 раз увеличивается риск инфицирования в родах с развитием неонатальных осложнений: сепсис (до 80%), менингит, пневмония, неврологические осложнения в первую неделю жизни ребенка [11, 24, 25]. Риск инфицирования у доношенных детей в общей популяции составляет около 0,2%, у недоношенных – 0,3% [26]. Частота клинической стрептококковой инфекции у новорожденных первых 7 дней жизни составляет 1,3–3:1000, после 7 дней жизни 1–1,7:100 [26]. У беременных описаны преждевременные роды, кровотечение, ИМП (чаще уретрит, цистит), септические инфекции, послеродовой эндометрит [27].

#### Диагностика бессимптомной бактериурии

В настоящее время золотым стандартом диагностики ИМП является бактериологическое исследование (посев мочи на стерильность) с целью идентификации возбудителя, оценки его количества по числу колониеобразующих (КОЕ) в единице объема и определения чувствительности к антибиотикам.

Согласно клиническим рекомендациям Российского Общества акушеров-гинекологов, Американского Общества инфекционных болезней (IDSA) и Европейской Ассоциации урологов (EAU), диагноз ББ в отсутствие клинических симптомов ИМП может быть установлен при выделении бактерий в количестве  $\geq 10^5$  КОЕ/мл в 2 последовательных пробах мочи, взятых с интервалом 3–7 дней (минимум 24 ч), при обнаружении одного и того же вида бактерий [21].

При выявлении бактериурии необходимо учитывать, что частота ложноположительных результатов однократного посева мочи может достигать 40% и более. Так, по данным McIsaac, при обследовании 1050 беременных женщин, с учетом однократного микробиологического скрининга, было пропущено более 50% случаев ББ [28]. Обнаружение в моче более двух видов микроорганизмов не исключает контаминации мочи посторонней флорой (возможно несоблюдение гигиены при за-

боре мочи, поздняя доставка, неправильное хранение образцов мочи). Следует иметь в виду и вероятность развития у беременных бактериального вагиноза в 28–35% случаев [29], своевременно не диагностированного акушерами-гинекологами.

При инфекциях, вызванных *S.saprophyticus* и разновидностями *Candida*, нижней границей признается бактериурии  $\geq 10^4$  КОЕ/мл. Низкая бактериурия может быть вызвана медленным ростом некоторых уропатогенных штаммов, таких как *S.saprophyticus*.

Характерных жалоб, а также признаков, выявляемых при физическом обследовании, для ББ не описано. Изолированная бактериурия, выявляемая у беременных, страдающих хроническим пиелонефритом, не может трактоваться как ББ.

Бактериурия у большинства женщин может быть выявлена уже при первом визите к врачу в ранние сроки беременности, лишь примерно у 1–2% из них бактериурия развивается в более поздние сроки. ББ особенно значима между 9–17-й неделями беременности. В большинстве зарубежных стандартов и рекомендаций акушеров-гинекологов, перинатологов (Америка, Европа, Канада, Южная Австралия) отмечена необходимость обследования всех беременных на ББ на ранних сроках беременности при первом обращении к врачу [8, 30]. Европейская Ассоциация урологов также рекомендует обследовать всех беременных женщин на ББ не позднее I триместра. Целесообразность такого скрининга имеет высокий уровень доказательности – 1А [14].

В Российских клинических рекомендациях Общества акушеров-гинекологов и Общества урологов представлены стандарты терапии ББ, однако сроки обследования беременных женщин на ББ не регламентированы [17, 21, 31].

При отрицательном ответе бактериального исследования в отсутствие факторов риска и симптоматики ИМП дальнейших культуральных исследований мочи обычно не требуется.

#### Лечение бессимптомной бактериурии

Целью лечения ББ является эрадикация возбудителя. При выборе антимикробного препарата необходимо учитывать результаты микробиологического посева, его безопасность для плода, низкий уровень резистентности к препарату, концентрацию препарата в моче. Эмпирическая терапия у беременных с ББ не проводится.

Согласно Российским национальным клиническим рекомендациям по терапии ИМП, Европейской Ассоциации урологов, лечение ББ целесоо-

бразно проводить после 12–16 нед беременности. Уровень доказательности необходимости лечения ББ у беременных – 1А [14].

Для лечения неосложненных ИМП у беременных перорально применяют антибактериальные препараты, которые, по классификации Американской администрации по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA- Food and Drug Administration), относятся к категории риска В: пенициллины и их производные, цефалоспорины, нитрофурантоин и фосфомицина трометамол.

При беременности абсолютно противопоказаны антибактериальные препараты, относящиеся к категории С: фторхинолоны (повреждающее действие на хрящевую ткань суставов), тетрациклины (желто-коричневое окрашивание зубной эмали, дефект формирования скелета у плода), препараты пипемидиновой и оксолиновой кислот (риск фетотоксических эффектов), триметоприм (в I триместре – может влиять на развитие нервной трубки, а в III – риск гипербилирубинемии и ядерной желтухи у новорожденных), нитрокссолин (НОК) – (периферические полиневриты, атрофия зрительного нерва, эмбриотоксический эффект в I триместре), нитрофурантоин (фурадонин) – (гемолитическая анемия у плода и новорожденного при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в III триместре) [3, 21, 32].

В связи с высоким уровнем устойчивости *E.coli* к ампициллину (37–42,4%), по данным многоцентрового исследования «ДАРМИС», проведенного в различных регионах России (2010–2011 гг.), последний не рекомендуют применять для лечения неосложненной ИМП без уточнения его чувствительности к выделенным микроорганизмам [19].

Наиболее активными пероральными препаратами в отношении *E.coli* были фосфомицин (98,4%), нитрофурантоин (94,1%) и пероральные цефалоспорины III поколения (цефтибутен и цефиксим) [17].

Для лечения ББ терапией выбора являются:

- фосфомицина трометамол внутрь 3 г – однократно;
- нитрофурантоин\* 100 мг 2 раза в сутки – 5–7 дней.

Альтернативная терапия:

- цефтибутен внутрь 400 мг 1 раз в сутки – 3–7 дней;
- цефиксим внутрь 400 мг 1 раз в сутки – 5–7 дней;

\*Нитрофурантоин в РФ не зарегистрирован.

- амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 раза в сутки – 3–7 дней (при известной чувствительности возбудителя).

Через 1 нед после проведенного лечения необходимо повторить посев мочи на флору и чувствительность (степень доказательности А – высокая, уровень рекомендации III – слабый) [7].

Несмотря на многолетнее применение фосфомицина трометамол, он остается препаратом 1-й линии для лечения ББ вследствие высокой антимикробной активности в отношении грамотрицательных и грамположительных, в том числе, полирезистентных штаммов микроорганизмов (до 96% *E.coli*, продуцентов БЛРС); длительно поддерживает значимую бактерицидную концентрацию в моче в течение 48 ч, а минимальную – до 80 ч; не обладает способностью связываться с белками крови, вследствие чего создает высокие концентрации в моче (в 440 раз выше уровня МПК для *E.coli*), не имеет перекрестной устойчивости с другими антибиотиками, уровень резистентности около 2% [8].

При рецидиве ББ в течение гестации (16–33%) возможно повторное назначение фосфомицина трометамол по 3 г каждые 10 дней в течение 3 мес (суммарно 9 доз).

Мета-анализ 27 рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности фосфомицина показал отсутствие различий эффективности фосфомицина (клиническое и микробиологическое выздоровление, частота рецидивов) в сравнении с другими антибиотиками при лечении ИМП как у беременных, так и небеременных (ОР 1,00; 95% ДИ 0,98–1,03) при значительно меньшем количестве побочных эффектов (ОР=0,35; 95% ДИ 0,12–0,97) [33].

Исследования по оценке чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в зависимости от триместра беременности показали, что наибольшая чувствительность *E.coli* и *Klebsiella spp.* среди пероральных препаратов отмечалась для фосфомицина трометамол (I, II и III триместре – 98,3%, 98,1% и 98,4%, соответственно), для нитрофурантоина (I, II и III триместре – 98,0, 97,0 и 97,3% соответственно) и в 100% для имипенема, вводимого внутривенно [34].

Вопросы по профилактике и лечению СГП в период беременности стоят отдельно от лечения ИМП. Препаратами выбора являются пенициллин или ампициллин. При склонности к аллергической реакции – цефалоспорины, при реакции и на них – возможно назначение эритромицина, клиндамицина или ванкомицина [22, 35].

Вопрос о диагностических критериях (степени колонизации на слизистых оболочках и в моче требует дальнейшего обсуждения [23].

При выявлении у беременных ББ в недиагностических титрах ( $<10^5$  КОЕ/мл) и её рецидивировании рекомендован прием растительных препаратов – канефрон-Н на любых сроках беременности, эффективность и безопасность которого для плода и новорожденного доказана в многочисленных исследованиях [36, 37]. Канефрон-Н обычно назначают по 2 драже 3 раза в сутки в течение 7–10 дней и более как монотерапию или в комбинации с антибактериальными препаратами.

Больным с аномалиями развития почек, гидронефрозом, диагностированными до беременности или в процессе гестации, рекомендовано назначение профилактического приема канефрона-Н по 2 др. 3 раза в сутки в течение 2 нед каждого месяца, последнюю неделю перед родами и в течение 7–10 дней после родов [38].

Особое внимание необходимо к выявлению ББ в недиагностическом титре ( $<10^5$  КОЕ/мл) у беременных женщин с хронической болезнью почек (ХБП). В опубликованных работах И.Г. Никольской и соав. [10] при сравнении беременных с ХБП 2 ст. с ББ и без ББ в группе женщин с ББ отмечено повышение частоты неонатальных осложнений, высокий уровень инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных. Так, синдром инфицирования у новорожденных выявлялся в 2,8 раза чаще у матерей с хроническим гломерулонефритом и ББ, чем без ББ [10]. На основании анализа частоты неонатальных осложнений у беременных с ХБП, по мнению авторов, даже при наличии бактериурии с низким титром ( $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл) рекомендовано проведение антибактериальной терапии [7, 10].

За последние десятилетия ряд проведенных исследований среди различных групп населения: у детей, небеременных женщин, пожилых людей, пациентов с повреждением спинного мозга (у которых ББ достигает 23–89%), сахарным диабетом, у пациентов с постоянным мочевым катетером показали, что лечение ББ не всегда снижает частоту и риск рецидивов ИМП [6, 39, 40], более того, ассоциируется с ростом резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам [39].

Это создало предпосылки к более углубленному (с помощью методов молекулярной диагностики, генно-инженерных технологий, секвенирования генома) изучению свойств микроорганизмов, механизмов формирования ББ, молекулярных основ воспалительного процесса на слизистой

оболочке мочевого пузыря [41]. Выдвинута новая гипотеза о защитной (протективной) роли ББ с низкой вирулентностью микроорганизмов [41, 42], опубликованы первые экспериментальные результаты по использованию искусственно созданной ББ (лабораторный штамм *E. coli* 83972) для предотвращения катетер-колонизирующего штамма *E. coli*, образования биопленок [41]. Эти исследования открывают перспективы создания новых методов лечения ИМП в будущем [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИМП при беременности ассоциируется с высоким риском развития серьезных осложнений как для матери, так и для плода. Скринингу на выявление ББ подлежат все беременные, родильницы, пациентки, планирующие беременность, если в общем анализе мочи выявляют изолированную бактериурию при отсутствии клинических признаков инфекции. Своевременное лечение ББ предотвращает развитие гестационного пиелонефрита в 70–80% случаев, а также 5–10% всех случаев невынашивания беременности.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Souza RB, Trevisol DJ, Schuelter-Trevisol F. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection. *Braz J Infect Dis* 2015; 19:319–323, doi: 10.1016/j.bjid.2014.12.009
2. Abdel-Aziz Elzayat M, Banett-Vanes A, Dabour MFE, Cheng F. Prevalence of undiagnosed asymptomatic bacteriuria and associated risk factors during pregnancy: a cross-sectional study at two tertiary centres in Cairo, Egypt. *BMJ Open* 2017; 7:e013198. doi:10.1136/bmjopen-2016-013198
3. Никонов АП, Асцатурова ОР. Инфекции мочевыводящих путей и беременность: практические рекомендации по диагностике и антимикробной химиотерапии. *Фарматека* 2013; 12:50–53 [Nikonov AP, Astaturova OR. Urinary tract infections and pregnancy: practical guidelines for the diagnostics and antimicrobial chemotherapy. *Farmateka* 2013; 12:50–53 (In Russ)]
4. Amiri M, Lavasani Z, Norouzrad R et al. Prevalence of urinary tract infection among pregnant women and its complications in their newborns during the birth in the hospitals of Dezful City, Iran, 2012–2013. *Iran Red Crescent J Med* 2015; 17:e26946, doi: 10.5812/ircmj.26946
5. Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin North Am* 2007; 34:1–6
6. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat? *Infect Dis Clin N Am* 2003; (17): 367–394
7. Никольская ИГ, Бudyкина ТС, Синякова ЛА, Ветчинникова ОН. Инфекция мочевыводящих путей при беременности «Эффективная фармакология». *Акушерство и гинекология* 2014; 3 (35):34–50 [Nikol'skaya IG, Budykina TS, Sinyakova LA, Vetchinnikova ON. Infektsiya mochevyvodyashchikh putei pri beremennosti «Effektivnaya farmakologiya» *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 3 (35):34–50 (In Russ)]
8. Пустотина О.А. Бессимптомная бактериурия у беременных: о чем говорит доказательная медицина. *Медицинский Совет* 2016; 4: 123–129, DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-123-129> [Pustotina O. A. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: what evidence-based medicine says. *Meditsinsky sovet*. 2016; 4: 123–129, DOI: [http://dx.doi.org/10.21518/2079-](http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-123-129)

701X-2016-4-123-129 (In Russ)]

9. Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162: 24–27

10. Никольская ИГ, Будыкина ТС, Бочарова ИИ и др. Бактериурия у беременных с хронической болезнью почек и осложнения в перинатальном периоде. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2014; 14(1):44–50 [Nikol'skaya IG, Budykina TS, Bocharova II et al. Bacteriuria in pregnant women with chronic kidney disease and complications in the perinatal period. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014; 14(1):44–50 (In Russ)]

11. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy. *Urol Clin North Am* 2015; (42): 547–560, doi: 10.1016/j.ucl.2015.05.00

12. Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(11): 1252–1254, doi: 10.1016/S1473-3099(15)00145-0

13. Scharr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008;38 (Suppl 2): 50–57., doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x

14. Smaill FM, Vazguez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Aug 7, 8^ CD000490, doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3

15. Matuszkiewicz-rowinska J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci* 2015;(11):67–77, doi: 10.5114/aoms.2013.39202

16. Ayoyi AO, Kikvi G, Bii C, Kariuki S. Prevalence, aetiology and antibiotic sensitivity profile of asymptomatic bacteriuria isolates from pregnant women in selected antenatal clinic from Nairobi, Kenya *The Pan African Medical Journal* 2017; 26:41. doi:10.11604/pamj.2017.26.41.10975

17. Перепанова ТС. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». *Тер архив* 2016; 88(4):100–104. doi:10.17116/terarkh2016884100-104 [Perepanova TS. The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. *Terapevticheskij arkhiv*. 2016; 88(4):100–104. doi:10.17116/terarkh2016884100-104 (In Russ)]

18. Рафальский ВВ, Чилова РА, Ищенко АИ. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: антибиотикорезистентность: анализ практики выбора антибактериальной терапии в России. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии* 2006; 6: 20–24 [Rafal'skii VV, Chilova RA, Ishchenko AI. Infektsii mochevyvodyashchikh putei u beremennykh: antibiotikorezistentnost': analiz praktiki vybora antibakterial'noi terapii v Rossii. *Effektiv farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii* 2006; 6: 20–24 (In Russ)]

19. Палагин ИС, Сухоруков АВ, Дехнич АВ и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *КМАХ*, 2012, 14(4): 280–302. [Palagin IS, Sukhorukov AV, Dekhnich AV i dr. Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vzbuditelei vnebol'nichnykh IMP v Rossii: rezul'taty issledovaniya «DARMIS» (2010–2011). *СМАС*. 2012, 14(4): 280–302 (In Russ)]

20. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infection and bacteriuria in pregnancy *Am Fam Physician* 2000; (61): 713–720

21. Перепанова ТС, Козлов РС, Руднов ВА, Синякова ЛА. Микробиологическая структура урогенитальной инфекции и нозокомиальных инфекционных осложнений. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации* М., 2017:21–27 [Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA. Mikrobiologicheskaya struktura urogenital'noi infektsii i nozokomial'nykh infektsionnykh oslozhnenii. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsii pochek, mochevyvodyashchikh putei i muzhskikh polovyykh organov. *Федеральные клинические рекомендации* М., 2017:21–27

(In Russ)]

22. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC, 200. *Recommendations and Reports* 2010 (November 19); 59 (RR10): 1–32

23. Perez-Moreno MO, Pico-Plana E, Grande-Armas et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol* 2017; 66(4): 454–460. doi: 10.1009/jmm.0.000465

24. Николаева ИВ. Стрептококковая инфекция группы В у новорожденных и грудных детей. *Лечащий врач* 2012; 1; 36–39 [Nikolaeva IV. Streptokokkovaya infektsiya gruppy V u novorozhdennykh i grudnykh detei. *Lechashchii vrach* 2012; 1; 36–39 (In Russ)]

25. Szveda H, Jozwik M. Urinary Tract infections during pregnancy- an updated overview. *Dev Period Med* 2016; XX (4): 263–272

26. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonata I periode. *Monatsschr Kinderheild* 2003; (151): 373–383

27. Allen VM, Yudin MH. Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34(5):482–486 doi:10.1016/s1701-2163(16)35246-x

28. Mclsaac W, Carrol J, Biringe A et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27(1): 20–24

29. Гуртовой БЛ, Кулаков ВИ, Воропаева СД. В: Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. Триада-Х, М., 2004: 67–76 [Gurtovoi BL, Kulakov VI, Voropaeva SD. V: Primenenie antibiotikov v akusherstve i ginekologii. Triada-Kh, M., 2004: 67–76 (In Russ)]

30. Guidelines on Urological Infections European Association of Urology, 2017 <http://uroweb.org/wp-content/>. (30 поновому)

31. Клинические рекомендации РОАГ. Акушерство и гинекология. 4-е изд. Серов ВН, Сухих ГТ, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2014: 350–366 [Klinicheskie rekomendatsii ROAG. Akusherstvo i ginekologiya. 4-e izd. Serov VN, Sukhikh GT., red. GEOTAR-Media, M., 2014: 350–366 (In Russ)]

32. Волгина ГВ. Бессимптомная бактериурия – современная тактика диагностики и лечения *Нефрология и диализ*; 2012; 14(1):6–14(32) [Volgina GV. Asymptomatic bacteriuria: modern management and treatment. *Nephrology and dialysis*. 2012; 14(1): 6–14 (In Russ)]

33. Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG et al. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (9):1862–1877, doi: 10.1093/jac/dkq237

34. Unlu BS, Yildiz Y, Keles I, Kaba M ...Urinary tract infection in pregnant population, which empirical antimicrobial agent should be specified in each of the three trimesters? *Ginekolo Pol* 2014; 85: 371–376

35. Polske Towarzystwo Ginekologiczne: Rekomendacje Polskiego towarzystwa Ginekologicznego dotyczace wykrywania nosicielstwa paciorkowcow grupy B (GBS) u kobiet w ciazy I zapobiegania zakazeniom u noworodkow. *Ginekolo Pol* 2008; 79: 221–223

36. Набер КГ, Перепанова ТС. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний. *РМЖ* 2012; 18:922 [Naber K G, Perepanova T S. Obzor effektivnosti i bezopasnosti preparata Kanefron N pri lechenii i profilaktike urogenital'nykh i gestatsionnykh zabolevanii. *RMZh*. 2012; 18:922 (In Russ)]

37. Серов ВН, Баранов ИИ, Протопопова НВ и др. Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование. *Акуш и гинекол* 2013; 9: 105–112 [Serov VN, Baranov II, Protoporova NV i dr. Evaluation of experience with a combination phytotherapeutic drug in pregnant women (a multicenter retrospective observational

study). *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 9: 105–112 (In Russ)]

38. Орджоникидзе НВ, Емельянова АИ, Петрова СБ. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей. *Акуш и гинекол* 2009; (6): 41–45 [Ordzhonikidze NV, Emel'yanova AI, Petrova SB. Profilaktika i lechenie oslozhnenii u beremennykh i rodil'nits s zabolevaniyami mochevyvodyashchikh putei. *Obstetrics and Gynecology* 2009; (6): 41–45 (In Russ)]

39. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. *Infect Dis Clin North Am* 2014 Mar; 28(1):91–104. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.006

40. Захарова ИН, Османов ИМ, Мумладзе ЭБ и др. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. *Медицинский совет* 2017; 19: 162–167. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-162-167 [Zakharova IN, Osmanov IM, Mumladze EB et al. Asymptomatic bacteriuria: change of the common opinion. *Meditsinsky sovet* 2017; 19: 162–167 DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-162-167> (In Russ)]

41. Darouiche RO, Hull RA. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1400–1407

42. Wullt B, Svanborg C. Deliberate Establishment of Asymptomatic Bacteriuria – A Novel Strategy to Prevent Recurrent UTI. *Pathogens* 2016 Sep; 5(3): 52. *Published online* 2016 Jul 29. doi: 10.3390/pathogens5030052

#### Сведения об авторах:

Доцент Гордовская Надежда Борисовна, канд. мед. наук 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, медико-профилактический факультет, кафе-

дра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии. E-mail: nbgordovskaya@bk.ru

Assistant professor Nadezhda B. Gordovskaya, MD, PhD

Affiliations: 119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Department of Internal, Occupational diseases and pulmonology. E-mail: nbgordovskaya@bk.ru

Доц. Коротчаева Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, медико-профилактический факультет, кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии. E-mail: lumis-j@bk.ru

Assistant professor Yuliia V. Korotchaeva, MD, PhD

Affiliations: 119435, Moscow, Rossolimo str., 11/5. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Faculty of Preventive Medicine, Department of Internal, Occupational diseases and pulmonology. E-mail lumis-j@bk.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 09.09.2017

Принята в печать: 01.02.2018

Article received: 09.09.2017

Accepted for publication: 01.02.2018

© С.В.Папиз, З.Р.Баширова, 2018  
УДК 616.71-007.151-056.7 : 616.152.41-008.61  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-88-96

*С.В. Папиз\**, *З.Р. Баширова*

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКИЙ РАХИТ С ГИПЕРКАЛЬЦИУРИЕЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Отдел наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

*S.V. Papizh, Z.R. Bashirova*

## HEREDITARY HYPORPHOSPHATEMIC RICKETS WITH HYPERCALCIURIA (CASE REPORT)

Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys of Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### РЕФЕРАТ

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией – аутомно-рецессивное заболевание, патогенетической основой которого является нарушение реабсорбции фосфора в проксимальном отделе нефрона с последующим развитием гипофосфатемии, гиперкальциурии, повышением уровня кальцитриола, снижением уровня паратиреоидного гормона, остеопорозом и костными деформациями. Заболевание относится к группе гипофосфатемических рахитов, обусловлено мутацией в гене *SLC34A3*, кодирующим натрий-фосфорный ко-транспортер NaPi-IIc, ответственный за реабсорбцию фосфора в проксимальном отделе нефрона. В данной статье мы приводим клиническое наблюдение за ребенком с неклассическими проявлениями наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией. Непостоянный характер гипофосфатемии, нормальные значения максимального тубулярного транспорта фосфора, отсутствие повышения сывороточной концентрации кальцитриола, рахитических изменений и нарушения минеральной плотности костной ткани в течение длительного периода наблюдения не позволяли клинически идентифицировать у ребенка один из вариантов гипофосфатемического рахита. Диагноз был подтвержден благодаря результатам полного секвенирования экзома – выявлена ранее неописанная компаунд-гетерозиготная мутация с.1382G>A (p.Trp461Ter) в 13-м экзоне и с.1094-3C>T в 10-м интроне гена *SLC34A3*. Верификация диагноза позволила пересмотреть подходы к терапии: при наследственном гипофосфатемическом рахите рекомендуется использование только препаратов фосфора, а назначение препаратов витамина D противопоказано в связи с его повышенной эндогенной продукцией.

**Ключевые слова:** гипофосфатемический рахит, гиперкальциурия, нефрокальциноз

### ABSTRACT

Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is a very rare autosomal recessive disease, pathogenic base of which is phosphorus reabsorption disorder in proximal nephron with following development of hypophosphatemia, hypercalciuria, calcitriol level increase, decrease of parathyroid hormone, osteopenia and bony deformity. This disease refers to hypophosphatemic rickets, due to mutations in the *SLC34A3* gene that encodes the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc, which is responsible for phosphorus reabsorption in the proximal nephron. In this article, we present a clinical observation for a child with atypical manifestations of hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. The clinical examination showed non constant hypophosphatemia, normal values of maximum tubular phosphate transport, absence of calcitriol serum concentrations increase, rachitic changes and bone mineral disorders during a long period of observation. It didn't allow clinically to identify one of the variants of hypophosphatemic rickets in a child. The diagnosis was confirmed by the results of complete exome sequencing which revealed previously undescribed compound heterozygous mutation c.1382G>A (p.Trp461Ter) in exon 13 and p.1094-3C>T in intron 10 of the *SLC34A3* gene. A correct diagnosis allowed us to reconsider the approaches of the treatment: in hereditary rickets recommended only phosphorus supplementation and prescription of vitamin D due to its increased endogenous production.

**Keywords:** hypophosphatemic rickets, hypercalciuria, nephrocalcinosis

\*Папиз С.В. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская д. 2. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: papijsveta@mail.ru

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (ОМIM 241530) – ультра-редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции фосфора в проксимальном отделе нефрона, что приводит к гипофосфатемии, повышению уровня кальцитриола, гиперкальциурии, остеопорозу и костным деформациям.

Впервые данное заболевание было описано в 1985 году М. Tieder и соавт. у 6 представителей близкородственного бедуинского племени, у которых имели место выраженные костные деформации и гиперкальциурия [1, 2].

Распространенность наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией составляет менее 1 случая на 1 000 000 детского населения ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)). В настоящее время в литературе описано менее 50 клинических наблюдений за пациентами с данной патологией [3]. Однако, учитывая гетерогенность клинической симптоматики, что может приводить к гиподиагностике, не исключается более высокая распространенность заболевания [4].

Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией обусловлен мутацией в гене *SLC34A3* (ОМIM 609826), кодирующим натрий-фосфорный ко-транспортёр NaPi-IIc, локализованный на апикальной поверхности проксимального отдела нефрона и ответственный за реабсорбцию фосфора. Ген *SLC34A3* был карти-

рован в 2006 г. С. Bergwitz и соавт. на длинном плече 9 хромосомы в положении 34.3 (9q34.3), содержит 13 экзонов [5, 6]. В настоящее время описано 38 различных мутаций (The Human Gene Mutation Database URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SLC34A3>). У большинства пациентов выявляются гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации. Однако гетерозиготные носители мутаций в гене *SLC34A3* также могут иметь различную клиническую симптоматику, в частности гиперкальциурию, нефрокальциноз и/или уролитиаз; остеопороз и костные деформации встречаются значительно реже [3].

Патогенетической основой заболевания является нарушение реабсорбции фосфатов в проксимальном канальце с развитием гипофосфатемии, которая, в свою очередь, посредством стимулирующего влияния на  $1\alpha$ -гидроксилазу приводит к повышенному синтезу биологически активного метаболита витамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Результатом являются увеличение кишечной абсорбции кальция и снижение уровня паратгормона (ПТГ). Увеличение экскреции кальция с мочой за счет сниженной ПТГ-зависимой реабсорбции кальция в дистальном отделе нефрона обуславливает развитие нефрокальциноза, уролитиаза (рис. 1) [7, 8]. Повышение сывороточного уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  в сочетании с гиперкальциурией является отличительной чертой наследственного гипофосфатемического рахита [9].

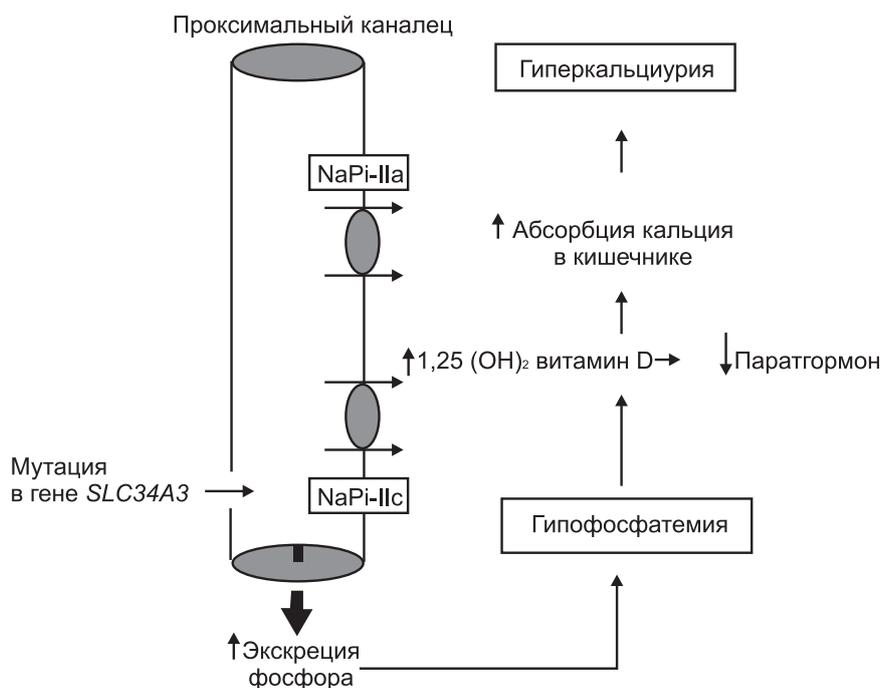


Рис. 1. Патогенез наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией [7, 8].

NaPi-IIa – натрий-фосфорный ко-транспортёр, тип IIa; NaPi-IIc – натрий-фосфорный ко-транспортёр, тип IIc,  $1,25(\text{OH})_2$  витамин D – кальцитриол.

Клиническая картина заболевания характеризуется наличием различной степени выраженности костных деформаций (от полного отсутствия до значительной), низкорослости, остеопороза, болей в костях, иногда переломов конечностей, редко эпизодов почечной колики [3]. Диагностика заболевания основывается на выявлении у пациентов с гипофосфатемическим рахитом повышенной экскреции с мочой кальция (табл. 1) и УЗ-признаки нефрокальциноза и/или уролитиаза до назначения препаратов фосфора и активных метаболитов витамина D.

Результаты биохимического исследования крови демонстрируют гипофосфатемию, гиперкальциемию, которые могут носить как постоянный, так и непостоянный характер; повышение активности щелочной фосфатазы при исследовании гормонального профиля выявляется повышение уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , снижение уровня ПТГ [11]. В биохимическом анализе мочи, кроме гиперкальциурии, выявляется повышение экскреции фосфора со снижением его фракционной реабсорбции. Наиболее точным показателем для оценки потерь фосфора с мочой является максимальный тубулярный транспорт фосфора – максимальная реабсорбция фосфора по отношению к скорости клубочковой фильтрации ( $\text{TmP/GFR} = \text{фосфор крови} - \text{фосфор мочи} \times \text{креатинин крови/креатинин мочи}$ ), который имеет свои возрастные нормы (табл. 2) [12].

По данным УЗИ почек возможно выявление различной степени нефрокальциноза (1–3 степень) и/или уролитиаз. Результаты рентгенографии или МРТ трубчатых костей, рентгеноденситометрия позволяют диагностировать степень выраженности нарушения минерализации костной ткани, что является важным терапевтическим ориентиром в дальнейшем.

Лечение наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией направлено на коррекцию уровня фосфора крови и кальция мочи, а также минеральной плотности костей. Учитывая молекулярный дефект, лежащий в основе развития данного заболевания и приводящий к независимо от фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) повышению экскреции фосфора с мочой, терапевтические подходы к лечению этой патологии требуют иной направленности [13]. Для лечения гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией достаточно назначения только препаратов фосфора, которые приводят к улучшению симптоматики.

Приводим клиническое наблюдение за пациентом с наследственным гипофосфатемическим

рахитом с гиперкальциурией, у которого нефрокальциноз и гиперкальциурия в течение длительного периода наблюдения были основными проявлениями заболевания. Гипофосфатемия носила непостоянный характер, а рахитические деформации и нарушение минерализации костной ткани появились только в подростковом периоде, в связи с чем верификация заболевания стала возможной только благодаря результатам полного секвенирования экзона.

### Описание случая

Мальчик М.Ц., 7 лет, поступил в отделение нефрологии НИКИ педиатрии для дообследования в связи с выявленным по результатам УЗИ почек синдромом «белых пирамид». Наследственность по патологии органов мочевой системы не отягощена. Ребенок от неродственного брака, от 5-й беременности (1-я беременность – здоровый мальчик; 2–4-я беременности – мед. аборт), от 2 физиологических родов на 37-й неделе гестации, родился с нормальными массо-ростовыми показателями [масса тела 3050 г (50-й перцентиль), длина 50 см (25–50-й перцентиль)], раннее развитие в соответствии с возрастными нормами.

Таблица 1

### Экскреция кальция с мочой, референсные значения [10]

Возраст	Референсные значения	
	ммоль/ммоль креатинина	мг/мг креатинина
<6 мес	< 2,42	<0,81
7–12 мес	0,09 – 2,2	
1–2 года	0,07 – 1,5	<0,53
2–3 года	0,06 – 1,4	
3–5 лет	0,05 – 1,1	<0,39
5–7 лет	0,04 – 0,8	<0,28
>7 лет	0,04 – 0,7	<0,21

Таблица 2

### Максимальный тубулярный транспорт фосфора, референсные значения

Возраст	Пол	Референсные значения	
		мг/дл	ммоль/л
Новорожденные	м/д	3,6 – 8,6	1,43 – 3,43
3 мес	м/д	3,7 – 8,25	1,48 – 3,30
6 мес	м/д	2,9 – 6,5	1,15 – 2,60
2–15 лет	м/д	2,9 – 6,5	1,15 – 2,44
25–35 лет	мужчины	2,5 – 3,4	1,00 – 1,35
25–35 лет	женщины	2,4 – 3,6	0,96 – 1,44
45–55 лет	мужчины	2,2 – 3,4	0,90 – 1,35
45–55 лет	женщины	2,2 – 3,6	0,88 – 1,42
65–75 лет	мужчины/женщины	2,0 – 3,4	0,80 – 1,35

Примечание: м – мальчики, д – девочки.

При плановом диспансерном обследовании с проведением УЗИ почек в возрасте 6 лет впервые был выявлен симптом «белых пирамид», в биохимическом анализе крови – гиперкальциемия до 2,68 ммоль/л, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) до 821 Ед/л, уровень неорганического фосфата в пределах нормы (1,5 ммоль/л); в биохимическом анализе мочи повышение экскреции кальция ( $Ca/Cr = 1,4$  ммоль/ммоль при норме менее 0,7); мочевого синдрома не было.

При первичном обследовании мальчика в НИКИ педиатрии в возрасте 7 лет: физическое развитие среднее гармоничное (50–75% по росту, 50% по массе), костных деформаций не было, тонус всех групп мышц в норме, полидипсии/полиурии не отмечалось (1566 мл/м<sup>2</sup>/сут). В биохимическом анализе крови имели место непостоянная гиперкальциемия (общий кальций 2,4–2,75 ммоль/л), непостоянная гипофосфатемия (неорганический фосфат 1,16–1,91 ммоль/л), повышение активности ЩФ (840–1118 Ед/л), экскреторная функция почек была сохранена (рСКФ 115 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Нарушений параметров белкового, липидного и углеводного обмена в крови у ребенка не наблюдалось. Кислотно-основное состояние и электролиты крови были в пределах нормы (рН 7,42, ВЕ 2,7,  $HCO_3^-$  22,2 ммоль/л, калий 4,3 ммоль/л, ионизированный кальций 1,14 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л). При исследовании гормонального профиля было выявлено снижение уровня ПТГ (3,2 при норме 16–62 пг/мл), гормоны щитовидной железы в норме (ТТГ 2,4 мкМЕ/мл), уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D на верхней границе нормы (0,021 при норме 0,015–0,021 мкг/мл). Мочевого синдрома не наблюдалось, низкомолекулярной протеинурии выявлено не было ( $\beta_2$ -микроглобулин 105 при норме до 300 нг/мл). В биохимическом анализе мочи были выявлены гиперкальциурия ( $Ca/Cr = 0,86$  ммоль/ммоль), гиперфосфатурия ( $P/Cr = 3,94$  при норме 1,2–3,6 ммоль/ммоль) при нормальном значении максимального тубулярного транспорта фосфора ( $TmP/GFR = 1,17$  при норме 1,15–2,44 ммоль/л). При УЗИ: почки не увеличены в размерах, отмечены диффузные изменения паренхимы в виде утолщения, повышения эхогенности пирамидок с единичными гиперэхогенными включениями, размерами 0,14–0,25 см без акустической тени, что было расценено как медулярный нефрокальциноз 2 степени. По данными рентгенографии кистей и голеней костный возраст соответствовал паспортному, признаков остеопороза выявлено не было (индекс Барнета–Нордена 43% при норме не менее 43%, индекс Бернарда–Лавала

0,49 при норме 0,48±0,09). Ребенок был осмотрен окулистом – патологии не выявлено.

Учитывая то, что ведущими клиническими симптомами были гиперкальциурия и медулярный нефрокальциноз, а гиперкальциемия и гипофосфатемия носили непостоянный характер, фосфатурия была незначительной при нормальном значении максимального тубулярного транспорта фосфора, состояние было расценено как идиопатическая гиперкальциурия. К терапии с целью коррекции гиперкальциурии был подключен гипотиазид в дозе 0,56 мг/кг/сут, на фоне чего удалось купировать гиперкальциурию ( $Ca/Cr = 0,53$  ммоль/ммоль) без повышения уровня кальция в крови ( $Ca$  общий 2,47 ммоль/л).

Для исключения семейного характера патологии были обследованы родители и старший sibс. По результатам обследования у матери ребенка была выявлена непостоянная гипофосфатемия (до 0,68 ммоль/л), суточная экскреция кальция и фосфора были в пределах нормы ( $Ca/Cr = 0,68$ ,  $P/Cr = 2,31$ ); у отца и старшего sibса кальций-фосфорных нарушений в биохимических анализах крови и мочи выявлено не было. По данным УЗИ почек у родителей и старшего sibса признаков нефрокальциноза и уролитиаза не наблюдалось.

В динамике наблюдения транзиторная гипофосфатемия (до 1,19 ммоль/л) у ребенка сохранялась в течение первых 2 лет наблюдения, в дальнейшем уровень сывороточного фосфора нормализовался без пероральной дотации фосфатов (рис. 2).

Уровень кальция в крови сохранялся в пределах референсных значений, активность ЩФ была стабильно повышена (983–1423 при норме до 644 Ед/л), уровень ПТГ был снижен на протяжении всего периода наблюдения (8–12 при норме 16–60 нг/мл). В динамике наблюдения по мере роста ребенка наблюдалось появление транзиторной гиперкальциурии, что требовало повышения дозы гипотиазида (с 0,56 до 1,1 мг/кг/сут) с достижением нормализации суточной экскреции кальция. Сохранялось торпидное повышение суточной экскреции фосфора с мочой ( $P/Cr = 4,7–5,5$  ммоль/ммоль) при нормальном уровне максимальной реабсорбции фосфатов по отношению к СКФ ( $TmP/GFR = 1,17–1,23$  при норме 1,15–2,44 ммоль/л).

Через 3 года с момента начала наблюдения в возрасте 10 лет у ребенка впервые, по данным рентгеноденситометрии, была выявлена остеопения поясничного отдела позвоночника ( $L_{1-4}$ ) (Z score –1,1). Диффузного снижения минеральной

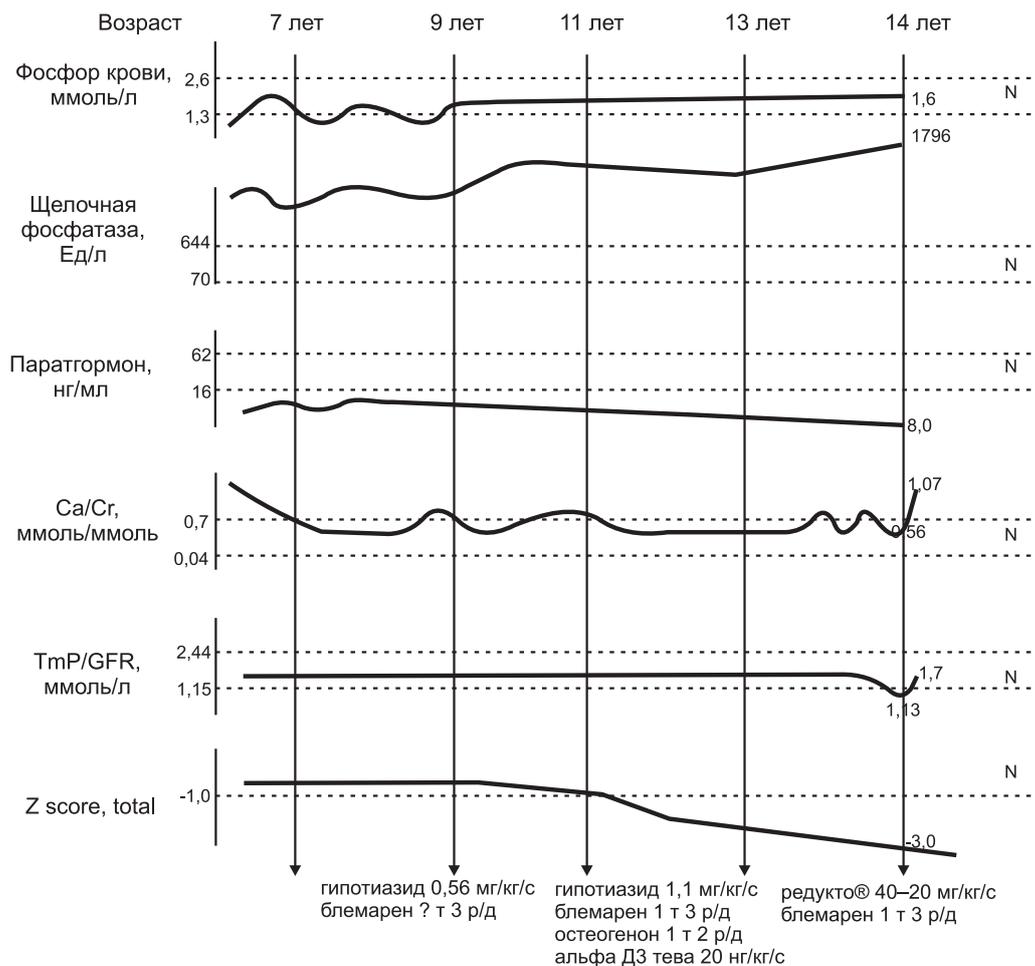


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей на фоне проводимой терапии у ребенка с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией.

N – норма, Ca/Cr – экскреция кальция с мочой по отношению к креатинину мочи, TmP/GFR – максимальная реабсорбция фосфора по отношению к скорости клубочковой фильтрации.

плотности костной ткани выявлено не было ( $Z$  score  $-0,7$ ), при этом по результатам рентгенографии кистей и голени имели место признаки остеопороза со снижением индекса Барнета–Нордена до 35% (при норме не менее 43%), и индекса Бернарда–Лавала до 0,33 (при норме  $0,48 \pm 0,09$ ).

В возрасте 12 лет (через 5 лет от начала наблюдения) впервые была выявлена вальгусная деформация нижних конечностей, сколиоз груднопоясничного отдела позвоночника с вторичным укорочением правой ноги, появление системной остеопении по данным рентгеноденситометрии ( $Z$  score  $-1,8$ ). По данным УЗИ почек сохранялся медулярный нефрокальциноз 2 степени без видимой отрицательной динамики. Ребенок продолжал получать терапию гипотиазидом в дозе 1,1 мг/кг/сут, с антикристаллообразующей целью был подключен «Блемарен» с поддержанием pH мочи 6,8–7,2, с целью коррекции метаболизма костной ткани рекомендован был прием остеогенона и небольших доз витамина D («Альфа D<sub>3</sub> Тева», 20 нг/кг/сут).

В возрасте 13 лет ребенку было проведено полное секвенирование экзома, по результатам которого были выявлены две не описанные ранее гетерозиготные мутации в 13-м экзоне с.1382G>A (p.Trp461Ter) и 10-м интроне с.1094-3C>T, которые являются вероятно патогенными на основании программы *предсказания* патогенности вариантов *in silico* «Polyphen2» («PolyPhen2-HDIV», «PolyPhen2-HVAR»). Выявленные мутации были валидированы секвенированием по Сенгеру.

Учитывая данные клинико-лабораторного и инструментального обследования в течение длительного периода наблюдения, а также результаты полного секвенирования экзома у ребенка, был диагностирован наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией, что потребовало пересмотра терапевтических подходов к лечению данного пациента. К терапии был подключен препарат фосфора – «Редукто» в дозе 40 мг/кг/сут, продолжена терапия «Блемареном». От назначения активных метаболитов витамина D

решено было воздержаться, учитывая патогенетические особенности заболевания. Рекомендации по лечению препаратами фосфора родителями выполнялись в неполном объеме, доза препарата через 2 мес терапии была снижена до 20 мг/кг/сут, которую ребенок получал в течение 1 года.

Через 1 год от начала пероральной дотации половинной дозы фосфатов значимого клинического эффекта достигнуто не было – сохранялись костные изменения в виде груднопоясничного сколиоза, вальгусной деформации нижних конечностей, имело место нарастание активности ЩФ (до 1796 Ед/л), уровень неорганического фосфата крови был в пределах нормы (1,3–1,41 ммоль/л), экскреторная функция почек сохранна (рСКФ 133,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Уровень ПТГ был снижен (8,0 нг/мл). По данным биохимического анализа мочи, имела место непостоянная гиперкальциурия (Ca/Cr=0,53–1,23 ммоль/ммоль), впервые было выявлено снижение максимальной реабсорбции фосфора по отношению к СКФ (TmP/GFR=1,13 ммоль/л). УЗИ почек – сохранялся нефрокальциноз 2 степени без отрицательной динамики по сравнению с результатами предыдущих исследований. При этом результаты рентгеноденситометрии демонстрировали отрицательную динамику в виде появления системного остеопороза (Z score –3,0) без признаков прогрессирующего снижения индексов Барнета–Нордена (38% при норме не менее 43%) и Бернарда–Лавала (0,4 при норме 0,48+/-0,09) по данным рентгенографии кистей и голеней. Доза препарата фосфора «Редукто» была увеличена до 40 мг/кг/сут, что в краткосрочный период (еще на момент стационарного обследования) привело к купированию гиперкальциурии (Ca/Cr=0,43–0,5 ммоль/ммоль), а эффективность в отношении минерализации костной ткани будет оценена при дальнейшем катамнестическом наблюдении.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущими клиническими симптомами у ребенка при поступлении были двусторонний медулярный нефрокальциноз и гиперкальциурия, непостоянная умеренная гиперкальциемия. На первом этапе нами были исключены заболевания, протекающие с данной клинической симптоматикой и нарушением кислотно-основного состояния (КОС): синдром Бартера 1–5 типа, синдром Гительмана, почечный тубулярный ацидоз 1–3 типа, так как у нашего пациента КОС и электролиты крови были в пределах нормы.

Отсутствие фенотипических особенностей (лицо «эльфа»), нормальные темпы физического

и психомоторного развития, а также отсутствие врожденных пороков сердца по результатам ЭХО-КГ позволили нам исключить *синдром Вильямса*.

Умеренная непостоянная гиперкальциемия в сочетании с гиперкальциурией и сниженным уровнем ПТГ в сыворотке крови, а также отсутствие подобных изменений в семье позволили нам исключить такие заболевания, как *семейную гиперкальциемию с гипокальциурией, семейный изолированный гиперпаратиреозидизм*.

Учитывая то, что уровень магния крови и его фракционная экскреция с мочой у нашего пациента были в пределах референсных значений, а заболевание носило не прогрессирующий характер (стабильная рСКФ в течение 7-летнего периода наблюдения) позволили нам исключить *семейную ренальную гипомagneзиемию с гиперкальциурией и нефрокальцинозом*.

Отсутствие низкомолекулярной протеинурии ( $\beta_2$ -микроглобулим мочи был в пределах нормы), глазных аномалий, клинико-лабораторных данных за синдром Фанкони, который включает в себя кроме гиперкальциурии и гипофосфатемии, имевших место у нашего ребенка, еще и полиурию/полидипсию, глюкозурию, аминокацидурию, позволило нам исключить широкую группу заболеваний, протекающих с синдромом Фанкони (*болезнь Дента, 1–2-й тип; синдром Лоу; нефропатический цистиноз; тирозинемия; галактоземия; синдром Фанкони–Биккеля; болезнь Вильсона–Коновалова и др.*).

Сочетание медулярного нефрокальциноза, гиперкальциурии с гипофосфатемией, гиперфосфатурией, остеопорозом и костными деформациями, появившимися в более поздние сроки от начала наблюдения, требовали широкого дифференциально-диагностического поиска среди заболеваний, объединенных в группу гипофосфатемического рахита, таких как *X-сцепленный гипофосфатемический рахит* (OMIM 307800), обусловленный мутацией в гене *PHEX*; *аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит* (OMIM 193100) с мутацией в гене, кодирующем *FGF23*; *аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит тип 1* (OMIM 241520) и *тип 2* (OMIM 613312), мутации в генах *DMP1* и *ENPP1* соответственно; *гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозидизмом* (OMIM 612089) с мутацией в гене  *$\alpha$ -Klotho*, *наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией* (OMIM 241530) с мутацией в гене *SLC34A3* и *гипофосфатемия с нефрокальцинозом/остеопорозом* (OMIM 612286), мутация в гене *SLC34A1* (табл. 3).

Наличие гиперкальциурии и нефрокальциноза до назначения препаратов фосфора и высоких доз активных метаболитов витамина D в этой группе заболеваний характерно только для наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией и гипофосфатемии с нефрокальцинозом/остеопорозом и не характерно для других заболеваний этой группы, что позволило нам ограничить наш дифференциально-диагностический круг на этих двух заболеваниях [13]. Гипофосфатемия с нефрокальцинозом/остеопорозом и наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией клинически протекают идентично, однако обусловлены мутациями в разных натрий-фосфорных ко-транспортерах [NaPi-IIa (*SLC34A1*) и NaPi-IIc (*SLC34A3*) соответственно], которые экспрессируются на апикальной поверхности проксимальных канальцев почек и участвуют в реабсорбции более чем 70% профильтрованного фосфата [5, 15]. Кроме того, большинство заболеваний из группы гипофосфатемического рахита относятся к группе так называемых FGF-23-зависимых рахитов, при которых повышение FGF-23 играет непосредственную роль в патогенезе заболеваний [13]. При наследственном гипофосфатемическом рахите с гиперкальциурией и гипофосфатемии с нефрокальцинозом/остеопорозом уровень FGF-23 остается нормальным и не участвует в патогенетических механизмах реализации заболевания [13]. Определение сывороточного уровня FGF-23 у нашего ребенка позволило бы на начальном этапе сузить дифференциальный поиск. Однако провести это исследование нам не удалось в связи с отсутствием лабораторных возможностей (нет лабораторий, в которых бы прово-

дилось данное исследование). Подтвердить диагноз у мальчика удалось только благодаря результатам полного секвенирования экзона: выявленная ранее неопределенная компаунд-гетерозиготная мутация в гене *SLC34A3* [с.1382G>A (p.Trp461Ter) и с.1094-3C>T] позволила подтвердить у ребенка наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией.

Родителям ребенка не проводилось молекулярно-генетическое исследование для выявления у них мутаций в гене *SLC34A3*, которые были выявлены у нашего пациента, однако, учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания и выявление у матери ребенка непостоянной гипофосфатемии, предполагается, что родители являются гетерозиготными носителями данных мутаций. По результатам наиболее крупного исследования, включавшего в себя 133 члена 27 семей с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией, было выявлено, что у гетерозиготных носителей мутации в гене *SLC34A3* (45,9% случаев, n=61) с высокой частотой выявлялась различная клиническая симптоматика, в частности, гиперкальциурия, гипофосфатемия, нефрокальциноз и/или уролитиаз [3].

Особенностью течения заболевания у нашего пациента были непостоянный характер гипофосфатемии, нормальные значения максимального тубулярного транспорта фосфора, отсутствие рахитических изменений и нарушения минеральной плотности костной ткани в течение длительного периода наблюдения, что не позволило предполагать у ребенка один из вариантов гипофосфатемического рахита. Кроме того, уровень кальци-

Таблица 3

### Типы гипофосфатемического рахита – биохимические и гормональные характеристики, модификация R. Areses-Trapote [14]

Гипофосфатемический рахит	Ген	↓р крови	↑ЩФ	↑FGF23	↓TmP/GFR	1,25 (OH) <sub>2</sub> D	ПТГ	↑Ca/Cr
X-сцепленный	<i>PHEX</i>	+	+	+	+	N/↓	N/↑	-
Аутосомно-доминантный	<i>FGF23</i>	+	+	+	+	N/↓	N/↑	-
Аутосомно-рецессивный, тип 1–2	<i>DHP1</i> <i>ENPP1</i>	+	+	+	+	N/↓	N/↑	-
Гипофосфатемический рахит с гиперпаратиреозом	<i>KLOTHO</i>	+	+	+	+	N/↓	↑↑↑	-
Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	<i>SLC34A3</i>	+	+	-	+	↑	↓	+
Гипофосфатемия с нефрокальцинозом/остеопорозом	<i>SLC34A1</i>	+	+	-	+	↑	↓	+
Болезнь Дента	<i>CLCN5</i>	+	+	+	+	N/↓	N/↑	+
Синдром Лоу	<i>OCRL</i>	+	+	+	+	N/↓	N/↑	+

Примечание. P – фосфор, ЩФ – щелочная фосфатаза, FGF-23 – фактор роста фибробластов-23, TmP/GFR – максимальная реабсорбция фосфатов по отношению к скорости клубочковой фильтрации, 1,25 (OH)<sub>2</sub> витамин D – кальцитриол, Ca/Cr – экскреция кальция к креатинури моче.

триола был на верхней границе нормы, что также затруднило диагностику и позволило нам на этапе выявления остеопении назначить терапию активными метаболитами витамина D. Имеющиеся в литературе клинические описания также демонстрируют вариабельность клинической симптоматики даже у членов одной семьи [3, 8, 16, 17].

Ранняя диагностика наследственного гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией необходима для своевременного назначения терапии, которая принципиально отличается от терапии, назначаемой при FGF-23-зависимых формах гипофосфатемического рахита [13, 18]. Если для лечения FGF-23-зависимых рахитов назначаются препараты фосфора в сочетании с высокими дозами активных метаболитов витамина D, то для лечения гипофосфатемического рахита с гиперкальциурией рекомендуется использование только препаратов фосфора в дозе 30–40 мг/кг/сут, а назначение препаратов витамина D противопоказано в связи с его повышенной эндогенной продукцией.

Изолированная терапия препаратами фосфора у пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией повышает уровень фосфора крови и, как правило, успешно справляется с повышением минерализации костной ткани. Нормализация сывороточного фосфора с последующей нормализацией кальцитриола способствует купированию абсорбтивной гиперкальциурии и, в отдаленном периоде, может способствовать снижению степени выраженности нефрокальциноза [1, 2].

Учитывая изолированную терапию препаратами фосфора, у пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией следует опасаться развития вторичного и третичного гиперпаратиреоза по аналогии с пациентами с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом, если они получают изолированную терапию препаратами фосфора [18]. Тем не менее, предполагается, что у пациентов с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией прерывистое повышение уровня фосфора крови на терапии препаратами фосфора в сочетании с эндогенно повышенным уровнем кальцитриола предотвращает повышение уровня ПТГ [9]. Однако в настоящее время нет долгосрочных данных о результатах изолированной терапии препаратами фосфора у пациентов с данной патологией, их влияния на функцию паращитовидных желез, риск развития и прогрессирования нефрокальциноза и/или уролитиаза, коррекцию остеопороза [19].

У нашего пациента на терапии гипотиазидом, которая проводилась до верификации диагноза, отмечалось прогрессирование заболевания в виде появления костных деформаций и системного остеопороза. Оценить эффект от изолированной терапии препаратами фосфора, которую ребенок начал получать после изучения результатов молекулярно-генетического исследования, в настоящее время не представляется возможным, учитывая прием низких доз препарата и короткий период наблюдения.

Прогноз течения заболевания у больных с наследственным гипофосфатемическим рахитом с гиперкальциурией в полной мере зависит от сроков диагностики заболевания и назначения препаратов фосфора. В случае коррекции гипофосфатемии, гиперкальциурии и остеопороза прогноз можно считать благоприятным. При сохранении перечисленной выше симптоматики значительно возрастает вероятность прогрессирования заболевания как за счет усугубления степени выраженности нефрокальциноза и, как следствие, снижения фильтрационной функции почек, так и за счет прогрессирования костных изменений, ведущих к инвалидизации этой группы пациентов.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики редкой формы гипофосфатемического рахита и необходимость ранней диагностики заболевания с проведением молекулярно-генетического исследования для своевременного назначения терапии, предупреждения ятрогенных осложнений и улучшения прогноза заболевания.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tieder M, Modai D, Samuel R et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985; 312: 611–617 doi:10.1056/NEJM198503073121003
2. Tieder M, Modai D, Shaked U. et al. «Idiopathic» hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets. Two phenotypical expressions of a common genetic defect. *N Engl J Med* 1987; 316: 125–129 doi:10.1056/NEJM198701153160302
3. Dasgupta D, Wee MJ, Reyes M et al. Mutations in SLC34A3/NPT2c are associated with kidney stones and nephrocalcinosis. *Am Soc Nephrol* 2014; 25(10): 2366–2375 doi: 10.1681/ASN.2013101085
4. Papizh S, Prikhodina L, Vladimirova T et al. Clinical and genetic heterogeneity of early-onset nephrocalcinosis in children. *Ped Nephrol* 2017; 32: 1758 doi: 10.1007/s00467-017-3753-x
5. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M et al. SLC34A3 Mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaP-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *Am J Hum Genet* 2006; 78(2): 179–192 doi: 10.1086/499409
6. Negri AL. Hereditary hypophosphatemic rickets: New genes in the bone-kidney axis. *Nephrology* 2007; 12: 317–320 doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00824.x

7. Phulwani P, Bergwitz C, Jaureguierry G. et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria and nephrolithiasis-identification of a novel SLC34A3/NaPi-IIc mutation. *Am J Med Genet* 2011; 155A: 626–633 doi: 10.1002/ajmg.a.33832

8. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/Type IIc sodium-phosphate cotransporter: Presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4433–4438 doi: 10.1210/jc.2009-1535

9. Yu Y, Sanderson SR, Reyes M et al. Novel NaPi-IIc mutations causing HHRH and idiopathic hypercalciuria in several unrelated families: long-term follow-up in one kindred. *Bone* 2012; 50(5): 1100–1106 doi: 10.1016/j.bone.2012.02.015

10. Habbig S, Beck BB, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int* 2011; 80(12): 1278–1291 doi: 10.1038/ki.2011.336

11. Miyamoto K, Segawa H, Ito M, Kuwahata M. Physiological regulation of renal sodium-dependent phosphate cotransporters. *Jpn J Physiol* 2004; 54: 93–102 doi: 10.2170/jjphysiol.54.93

12. Payne RB. Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 201–206 doi: 10.1177/000456329803500203

13. Pettifor JM, Thandrayen K. Hypophosphatemic Rickets: Unraveling the Role of FGF23. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 297–306 doi: 10.1007/s00223-012-9651-0

14. Areses-Trapote R, López-García JA, Ubetagoyena-Arrieta M. et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report. *Nefrologia* 2012; 32(4): 529–534 doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Apr.11321.

15. Segawa H, Kaneko I, Takahashi A et al. Growth-related renal type II Na/P<sub>i</sub> cotransporter. *J Biol Chem* 2002; 277: 19665–19672 doi: 10.1074/jbc.M200943200

16. Mejia-Gaviria N, Gil-Peña H, Coto E et al. Genetic and clinical peculiarities in a new family with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a case report. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 1 doi: 10.1186/1750-1172

17. Kremke B, Bergwitz C, Ahrens W et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in SLC34A3/NaPi-IIc can be masked by vitamin D deficiency and can be associated with renal calcifications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 49–56 doi: 10.1055/s-2008-1076716

18. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA et al. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1381–1388. doi: 10.1002/jbmr.340

19. Li Y, Caballero D, Ponsetto J et al. Response of *Npt2a* knockout mice to dietary calcium and phosphorus. *PLoS One* 2017; 12(4): e0176232 doi: 10.1371/journal.pone.0176232

#### Сведения об авторах:

Папиж Светлана Валентиновна, канд. мед. наук  
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, старший научный сотрудник. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: papijsveta@mail.ru

Svetlana V. Papizh MD, PhD  
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832183, E-mail: papijsveta@mail.ru

Баширова Зилия Рамилевна  
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, научный сотрудник. Тел.: +7(495) 483-21-83, E-mail: bashirova@pedklin.ru

Zilya R. Bashirova MD  
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832183, E-mail: bashirova@pedklin.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 20.12.2017

Принята в печать: 01.02.2018

Article received: 20.12.2017

Accepted for publication: 01.02.2018

© Коллектив авторов, 2018  
УДК 616.61 : 92 Мухин  
doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-97

## АКАДЕМИК РАН ПРОФЕССОР НИКОЛАЙ АЛЕКСЕЕВИЧ МУХИН

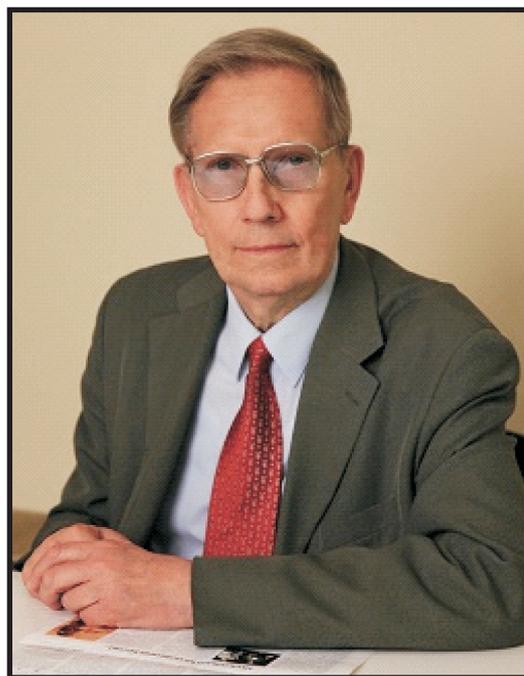
4.12.1936 г. – 28.01.2018 г.

## ACADEMICIAN OF THE RAS PROFESSOR NIKOLAY ALEKSEEVICH MUKHIN

28 января 2018 года после тяжелой болезни на 81-м году жизни скончался выдающийся отечественный терапевт, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой внутренних болезней Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов, Президент Научного общества нефрологов России, лауреат Государственных премий СССР, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук профессор Николай Алексеевич Мухин.

Вся жизнь Н.А. Мухина была связана с Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова, который он закончил в 1960 году и куда вернулся, поступив в аспирантуру при кафедре терапии и профболезней, после работы врачом полярных станций Земли Франца-Иосифа. Трудовая деятельность Николая Алексеевича прошла на кафедре терапии и профболезней: сначала в качестве ассистента, затем доцента, профессора и с 1986 года – заведующего кафедрой и директора клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Формирование Н.А. Мухина как врача, ученого, педагога проходило под руководством академика Е.М. Тареева, которого Николай Алексеевич всегда чтит.

Николай Алексеевич Мухин внес огромный вклад в развитие отечественной медицины. Врачам хорошо известны его труды в области нефрологии, ревматологии, гепатологии, пульмонологии, редких и профессиональных болезней, а клиника, руководимая Н.А. Мухиным, всегда оставалась одним из ведущих центров внутренней медицины нашей страны. Н.А. Мухин опирался на этиологию заболевания и развивал персонализированное направление в диагностике и ле-

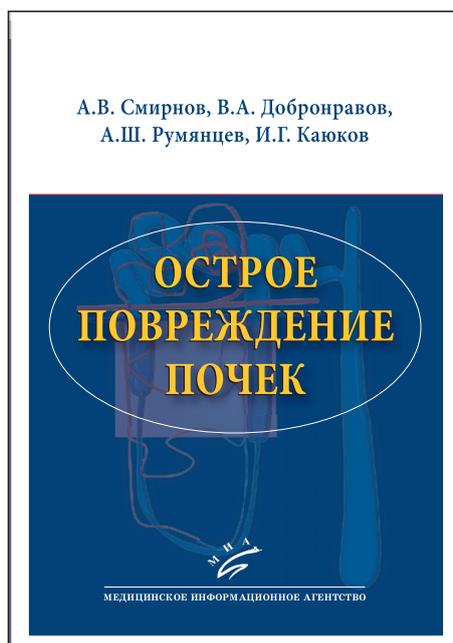


чении внутренних болезней. Николай Алексеевич был прекрасным педагогом, воспитавшим большое число учеников и подготовившим несколько учебников по внутренним болезням для студентов и многочисленные руководства для врачей. Научные интересы Н.А. Мухина характеризовались широтой охвата и фундаментальностью изучаемых проблем, новизной и глубиной их решения. При этом Николай Алексеевич был прекрасным врачом, всю свою жизнь посвятившим служению медицине.

Николая Алексеевича отличали интеллигентность, высокая эрудиция, разнообразие творческих интересов, знание мировой и русской литературы, классической музыки.

Уход Николая Алексеевича стал невосполнимой потерей для его близких, коллег, учеников и пациентов. Он навсегда останется в нашей памяти ...

Поступила в редакцию: 30.02.2018  
Принята в печать: 01.02.2018  
Article received: 30.02.2018  
Accepted for publication: 01.02.2018



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

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

<b>Глава 3.</b>	<b>Клиника и диагностика острого повреждения почек</b>	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики .....	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек .....	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина) .....	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек .....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
<b>Глава 4.</b>	<b>Клинические синдромы острого повреждения почек</b>	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы .....	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии .....	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром .....	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз .....	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек .....	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек .....	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция .....	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза .....	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром .....	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

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

<b>Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)</b> .....	305
5.1. Профилактика ОПП.....	305
5.2. Лечение преренального ОПП.....	320
5.3. Лечение ренального ОПП.....	329
5.4. Лечение постренального ОПП.....	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП.....	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП.....	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП.....	350
Литература.....	352
<b>Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек</b> .....	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (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, выплатами 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 2018 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его перевод в соответствии с данными на сайте Научной электронной библиотеки <https://elibrary.ru>.

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.

При ссылке на русскоязычный источник обязательно в квадратных скобках после него привести перевод на английский язык.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

#### ПРИМЕРЫ:

##### КНИГА

Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек*. МИА, М., 2015; 488 с [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH, Kayukov IG. *Acute kidney injury*. МИА, М., 2015; 488 p]

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N. Y.), 1996; 44–50

##### ГЛАВА ИЗ КНИГИ

Каюков ИГ, Смирнов АВ. Концепция, классификация, эпидемиология ОПП. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек*. МИА, М., 2015: 11–29 [Kayukov IG, Smirnov AV. The concept, classification, epidemiology of AKI. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH, Kayukov IG. *Acute kidney injury*. М., МИА; 2015: 11–29]

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

##### СТАТЬЯ В ЖУРНАЛЕ

Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1): 67–77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA et al. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of diabetic nephropathy. *Nephrology* 2015; 19(1): 67–77]

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

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.

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 <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал		индекс издания <b>45860</b>									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		количество комплектов:									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал карточка		индекс издания <b>45860</b>									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		Количество комплектов									
Стоимость подписки руб. коп. _____		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 <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал		индекс издания <b>47959</b>									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		количество комплектов:									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал карточка		индекс издания <b>47959</b>									
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		Количество комплектов									
Стоимость подписки руб. коп. _____		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: _____									

