

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ В РФ  
*Membranoproliferative glomerulonephritis in Russia*

А-ГУС И С3-ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ  
*A-HUS and C3 glomerulopathy*

ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХБП  
*Thyroid dysfunction in CKD*

ЛИПОКАЛИН-2 ПРИ ХБП  
*Lipocalin-2 in CKD*

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО  
ТРАНСПЛАНТАТА  
*Quality of life in renal transplant recipients*

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ ХБП  
*Colonic microbiota in CKD*

ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ В НЕФРОЛОГИИ  
*Problems of cardiology in nephrology*

ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ  
*Problems of pediatric nephrology*

4

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, DMedSci (St-Petersburg)

### VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow)  
Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)  
Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

### EDITORIAL BOARD

Prof. A.L. ArieV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)  
Prof. S.Ph. Bagnenko MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg)  
Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov)  
Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow)  
Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow)  
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow)  
Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul)  
Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)  
Prof. A.V. Nabokov, PhD (Germany)  
Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)  
Prof. E.M. Shilov, MD, PhD, DMedSci (Moscow)  
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)  
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk)  
Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg)  
Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)  
Prof. O.D. Yagmourov, MD, PhD, DMedSci (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, DMedSci (Odessa, Ukraine), Prof. K.Ya. Gurevich, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia), Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia), Prof. I.V. Zimin, MD, PhD, DHistSci (St.Petersburg, Russia), Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kiev, Ukraine), Prof. A.M. Essaian, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg), Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Russia), Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany), Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia), Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St.Petersburg, Russia), Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia), Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia), Prof. Yu.V. Natochin, MD, PhD, DBioSci, member of the RAS (Moscow), Associate prof. D.N. Pascalev, MD, PhD (Varna, Bulgaria), Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia), Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci (Minsk, Byelorussia), Prof. D. Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece), Prof. V.N. Tkachuk, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia), Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia), Prof. A.F. Yampolsky, MD, PhD, DMedSci (Krasnodar, Russia)

### DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT ORGANIZATION «NEPHROLOGY»

Prof. A.G. KUCHER, MD, PhD, DMedSci (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".

**Volume 22 • № 4 • 2018**

«PUBLISHER  
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 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

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), Я.Ф. Зверев – доктор медицинских наук профессор (Барнаул), И.Г. Каюков – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.В. Набоков – доктор медицинских наук профессор (Германия), Н.Д. Савенкова – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии) (Санкт-Петербург), А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, А.А. Тотолян – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Санкт-Петербург), А.Н. Шишкин – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.М. Шутов – доктор медицинских наук профессор (Ульяновск), В.Л. Эмануэль – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), О.Д. Ягмуров – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург).

### 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 (Гановвер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; НА 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 13.06.2018. Подписан в печать 20.07.2018.  
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.

**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.

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

ДОБРОНРАВОВ В.А., СМИРНОВ А.В.  
Этиология и клиничко-морфологическая презентация мембранопролиферативного гломерулонефрита в российской популяции

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

ГУДШИП ТИМОТИ Г. Дж., КУК Г. ТЕРЕНС, ФАХУРИ ФАДИ, ФЕРВЕНЦА ФЕРНАНДО К., ФРЕМО-БАКШИ ВЕРОНИК, КАВАНАГ ДАВИД, НЕСТЕР КАРЛА М., НОРИС МАРИНА, ПИКЕРИНГ МЭТЬЮ К., ДЕ КОРДОБА САНТЯГО РОДРИГЕС, РУМЕНИНА ЛУБКА Т., СЕТИ САНДЖИВ, СМИТ РИЧАРД ДЖ. Н.  
Атипичный гемолитико-уремический синдром и C<sup>3</sup>-гломерулопатия: итоги конференции «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) по спорным вопросам

ВОЛКОВА А.Р., ДЫГУН О.Д., ЛУКИЧЕВ Б.Г., ДОРА С.В., ГАЛКИНА О.В.  
Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения

ЕРЕМЕЕВА А.В., ДЛИН В.В., КОРСУНСКИЙ А.А., ЗАЙКОВА Н.М., БОНДАРЕНКО Е.Д.  
Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы)

ЛУКИЧЕВ Б.Г., РУМЯНЦЕВ А.Ш., АКИМЕНКО В.  
Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования**

ВАСИЛЬЕВА И.А.  
Качество жизни реципиентов почечного трансплантата

СЕМЕШИНА О.В., ЛУЧАНИНОВА В.Н., НИ А., МАРКЕЛОВА Е.В., ГОРЕЛИК Н.В., КРУТОВА А.С., БЫКОВА О.Г.  
Диагностическая значимость цитокинового профиля сыворотки крови при хронической болезни почек у детей

**LEADING ARTICLE**

9 DOBRONRAVOV V.A., SMIRNOV A.V.  
Etiology and clinico-morphological presentation of membranoproliferative glomerulonephritis in russian population

**REVIEWS AND LECTURES**

18 GOODSHIP TIMOTHY H.J., COOK H. TERENCE, FAKHOURI FADI, FERVENZA FERNANDO C., FREMEAUX-BACCHI VERONIQUE, KAVANAGH DAVID, NESTER CARLA M., NORIS MARINA, PICKERING MATTHEW C., DE CO'RDOBA SANTIAGO RODRI'GUEZ, ROUMENINA LUBKA T., SETHI SANJEEV, SMITH RICHARD J.H.  
Atypical hemolytic uremic syndrome and C<sup>3</sup> glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) controversies conference

40 VOLKOVA A.R., DYGUN O.D., LUKICHEV B.G., DORA S.V., GALKINA O.V.  
Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease: the state of the problem and the ways of solving

50 EREMEEVA A.V., DLIN V.V., KORSUNSKY A.A., ZAIKOVA N.M., BONDARENKO E.D.  
Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in patients with chronic kidney disease (literature review)

57 LUKICHEV B.G., RUMYANTSEV A.Sh., AKIMENKO V.  
Colonic microbiota and chronic kidney disease. Message one

**ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations**

74 VASILIEVA I.A.  
Quality of life in renal transplant recipients

81 SEMESHINA O.V., LUCHANINOVA V.N., NEE A., MARKELOVA E.V., GORELIK N.V., KRUTOVA A.S., BYKOVA O.G.  
Diagnostic significance of blood serum cytokine profile for chronic kidney disease in children

<p>РУМЯНЦЕВ А.Ш., РАФРАФИ Х., ГАЛКИНА О.В. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе</p>	90	<p>RUMYANTCEV A.Sh., RAFRAFI H., GALKINA O.V. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis</p>
<p>БАЗЫЛЕВ В.В., ГОРНОСТАЕВ А.А., ЩЕГОЛЬКОВ А.А., БУЛЫГИН А.В. Распространенность, факторы риска и исходы острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде у пациентов с хронической болезнью почек после коронарного шунтирования</p>	96	<p>BAZYLEV V.V., GORNOSTAEV A.A., SCHEGOL'KOV A.A., BULYGIN A.V. Frequency risk factors and outcomes acute kidney injury in the early period in patients with chronic kidney disease after cabg surgery</p>
<p><b>ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ</b></p>		<p><b>PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY</b></p>
<p>ВИШНЕВСКИЙ К.А., РУМЯНЦЕВ А.Ш., КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок у больных на гемодиализе</p>	102	<p>VISHNEVSKY K.A., RUMYANTSEV A.Sh., KOROSTELEVA N.Yu. General principles of use of dosed physical exercise in patients with hemodialysis</p>
<p>КУПРИЕНКО Н.Б., СМИРНОВА Н.Н. Инфекция мочевой системы у подростков. Современные подходы к диагностике, лечению и диспансерному наблюдению</p>	108	<p>KUPRIENKO N.B., SMIRNOVA N.N. Urinary tract infection in adolescents. Modern approaches to diagnostics, treatment and dispensary observation</p>
<p>РУМЯНЦЕВ А.Ш. Международный симпозиум «Кетоаналоги аминокислот»</p>	116	<p>RUMYANTSEV A.Sh. International symposium «Keto-analogues of essential amino acids»</p>
<p>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</p>	125	<p>GUIDELINES FOR AUTHORS</p>

© В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, 2018

УДК УДК 616.611-002 +616.61-008.6 (471)

Для цитирования: Добронравов ВА, Смирнов АВ. Этиология и клиничко-морфологическая презентация мембранопролиферативного гломерулонефрита в российской популяции. Нефрология 2018; 22 (4): 9–17

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-9-17

For citation: Dobronravov VA, Smirnov AV. Etiology and clinico-morphological presentation of membranoproliferative glomerulonephritis in Russian population. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 9–17 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-9-17

*В.А. Добронравов\**, *А.В. Смирнов*

## ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ МЕМБРАНОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*V.A. Dobronravov, A.V. Smirnov*

## ETIOLOGY AND CLINICO-MORPHOLOGICAL PRESENTATION OF MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS IN RUSSIAN POPULATION

Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Анализ этиологических факторов и клиничко-морфологических проявлений синдрома мембранопролиферативного гломерулонефрита (МПГН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективный анализ случаев МПГН, выявленных в период 2000–2017 гг. в контексте этиологии, основной клинической симптоматики и гистологических изменений [по данным светооптической и электронной микроскопии, иммунофлюоресцентного исследования депозитов иммуноглобулинов (Ig) и С3-фракции комплемента (С3)]. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В исследование включено 214 случаев МПГН. Средний возраст пациентов – 44±16 лет. Нефротический синдром выявлен у 72% больных; в 58,4% случаев рСКФ была <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Распространенность случаев МПГН среди морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 9,3%. Идиопатический (иМПГН) выявлен в 30,4% случаев, вторичный МПГН (вМПГН) – в 69,6% (аутоиммунные заболевания – 34,1%, инфекционные – 16,4%, моноклональные гаммапатии – 9,3%, комплемент-опосредованные повреждения – 9,8%). Ig+С3+МПГН чаще выявляли на фоне аутоиммунных заболеваний и инфекций, вместе с тем, 26,6% таких случаев остались «идиопатическими». В большинстве случаев Ig–С3+МПГН был установлен диагноз С3-гломерулопатии или тромботической микроангиопатии. Этиология Ig–С3-/Ig+С3–МПГН была гетерогенна. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Синдром МПГН представляет собой тяжелый вариант повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой. Целенаправленная клиничко-морфологическая диагностика позволяет идентифицировать причину МПГН в большинстве случаев, что является основой для выбора адекватного лечения и улучшения исходов. Дальнейшее совершенствование диагностических и классификационных подходов при иМПГН зависит от прогресса в понимании молекулярных механизмов этиопатогенеза болезни.

**Ключевые слова:** мембранопролиферативный гломерулонефрит, этиология, морфология, иммуноморфология, клиника

### ABSTRACT

**THE AIM.** Analysis of etiology, clinical and morphological manifestations, of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN). **PATIENTS AND METHODS.** Retrospective analysis focused on etiology, clinical presentation, light and electron microscopy, immunoglobulins (Ig) and C3 complement component (C3) deposits was done in the cohort of MPGN cases identified in the period 2000–2017. **RESULTS.** Two hundred and fourteen cases of MPGN were included in the study (mean age of 44 ± 16 years). Most patients had nephrotic syndrome and significant hematuria. In 58.4% of cases, eGFR was <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, and every fifth patient had CKD stages 4 or 5. The prevalence of MPGN among all biopsy-confirmed glomerulopathies was 9.3%. Idiopathic MPGN (iMPGN) was diagnosed in 30.4% of cases, while the proportion of iMPGN cases significantly reduced along the study period. Secondary MPGN (sMPGN) was identified in 69.6% of cases (autoimmune diseases – 34.1%, infectious diseases – 16.4%, monoclonal gammopathies – 9.3%, complement-mediated damage – 9.8%). Ig+C3+MPGN was mainly associated with autoimmune diseases and infections, however 26.6% of such cases remained “idiopathic”. C3-glomerulopathy

\*Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, корпус 54. E-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru), тел/факс: +7(812)338-69-16, ORCID 0000-0002-7179-5520

or thrombotic microangiopathy were most often causes of Ig-C3+MPGN. Ig-C3-/Ig+C3-MPGN had heterogeneous etiology. **CONCLUSION.** MPGN is a severe variant of glomerular damage with a heterogeneous etiological structure. Targeted routine clinical and morphological diagnostics of MPGN allows identifying the cause of the disease in most cases. This approach is reliable for the adequate treatment choice and improvement of outcomes in sMPGN. Further improvement in diagnostic and classification approaches in idiopathic MPGN relies on progress in understanding of molecular etiopathogenesis of the disease.

**Keywords:** membranoproliferative glomerulonephritis, etiology, morphology, immunomorphology, clinical manifestations, complete remissions, partial remissions, therapy, prognosis, survival

## ВВЕДЕНИЕ

Мембранопротеративный гломерулонефрит (МПГН) – синдром, объединяющий группу гломерулопатий, различающихся по этиологии, патогенезу, иммуноморфологическим и ультраструктурным изменениям клубочков [1, 2]. Значительное продвижение в понимании этиологических факторов и патогенеза МПГН в течение последней декады позволяет рассматривать данный морфологический паттерн как проявление разных процессов, которые приводят к воспалительной реакции, индуцированной депозицией иммунных комплексов и/или комплемента в клубочках [1]. В рамках такого подхода выделяют вторичные варианты и идиопатический вариант МПГН (с неустановленной или неизвестной этиологией) [1–4]. Мы не нашли современных оригинальных исследований, касающихся МПГН в российской популяции. Анализ распространенности, этиологии, клинических и морфологических проявлений болезни среди госпитальных случаев с впервые установленным диагнозом МПГН стали целями настоящего исследования.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Пациенты

В ретроспективное исследование были включены случаи с впервые установленным диагнозом МПГН в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 01.09.2000 г. по 01.10.2017 г.

### Демографические и клинические данные

При первичной клинико-морфологической диагностики МПГН регистрировали следующие показатели: пол, возраст, суточная потеря белка (СПБ), альбумин сыворотки крови, наличие нефротического синдрома (НС), креатинин сыворотки крови с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) [5], систолическое и диастолическое артериальное давление (АД). НС определяли при СПБ >3,5 г/сут/1,73 м<sup>2</sup> в сочетании со снижением концентрации альбумина в сыворотке крови <30 г/л. Проводили стандартное клиническое обследование для выявления возможных этиологических факторов МПГН

(табл. 1), на основании которого выделяли вторичный МПГН (вМПГН) и идиопатический (недифференцированный) МПГН (иМПГН).

### Морфологические данные

Анализировали данные светооптического, иммуноморфологического и электронно-микроскопического исследований. Для световой микроскопии применяли стандартные методики окрашивания [2], а распространенность гистоло-

Таблица 1

### Структура основных причин МПГН (n=214)

Этиологическая группа	n	%
Аутоиммунные, всего	73	34,1
<i>Системная красная волчанка</i>		15,3
<i>IgA-ассоциированные гломерулопатия/вакулит</i>		12,6
<i>Другие аутоиммунные болезни/вакулиты</i>		6,2
Инфекционные, всего	35	16,4
<i>НСV</i>		13,1
<i>Другие</i>		3,3
Моноклональные гаммапатии, всего	20	9,3
<i>Плазмноклеточные дискразии</i>		8,4
<i>B-клеточные лимфомы</i>		0,9
ТМА/С3-гломерулопатии, всего	21	9,8
<i>С3-гломерулопатии</i>		7,5
<i>ТМА</i>		2,3
Недифференцированный/«идиопатический» МПГН	66	30,4
Всего	214	100

Примечание. НCV – вирус гепатита С; ТМА – тромботические микроангиопатии.

Table 1

### Main causes of MPGN (n=214)

Groups by MPGN etiology	n	%
Autoimmune, all	73	34,1
<i>Systemic lupus</i>		15,3
<i>IgA-associated nephropathy/vasculitis</i>		12,6
<i>Other autoimmune diseases/vasculitides</i>		6,2
Infections, all	35	16,4
<i>HCV</i>		13,1
<i>Others</i>		3,3
Monoclonal gammopathies, all	20	9,3
<i>Plasma cell dyscrasias</i>		8,4
<i>B-cell lymphomas</i>		0,9
ТМА/С3-glomerulopathy, all	21	9,8
<i>С3- glomerulopathy</i>		7,5
<i>ТМА</i>		2,3
Nondifferentiated/«idiopathic»	66	30,4
In total	214	100

HCV – hepatitis C virus, TMA – thrombotic microangiopathy, MPGN – membranoproliferative glomerulonephritis

гических изменений различных структур в пределах площади биоптата почки оценивали количественно (глобальный и сегментарный склероз клубочков) или полуколичественно, в баллах (0 баллов <5%; 1 балл – 6–25%; 2 балла 26–50%; 3 балла – >50%). При иммунофлюоресцентной микроскопии также полуколичественно в баллах от 0 до 3 оценивали выраженность гломерулярных депозитов иммуноглобулинов (Ig) G, M, A (IgG, IgA, IgM соответственно) и C1q- и C3-компонентов комплемента (C1q и C3 соответственно). Трансмиссионную электронную микроскопию (ЭМ) использовали для определения локализации депозитов в пределах гломерулярных структур (морфологические исследования выполнены канд. мед. наук В.Г. Сиповским, И.К. Клеминой).

В зависимости от характера депозитов иммуноглобулинов и C3 выделяли иммуноморфологические варианты МПГН: Ig-позитивный/C3-позитивный (Ig+C3+МПГН), Ig-негативный/C3-позитивный (Ig–C3+МПГН) и C3-негативный (Ig±C3–МПГН). Последний вариант включал случаи с отсутствием (Ig–C3–МПГН) или наличием депозитов Ig в структурах клубочка (Ig+C3–МПГН) [1, 4].

#### *Статистический анализ*

Для описательной статистики использовали частоты (доли, проценты), средние величины и их стандартные отклонения ( $\pm$ SD), медианы и интерквартильный размах (IQR, 25%; 75%). Межгрупповые различия в зависимости от типа переменной и характера распределения оценивали при помощи Т-критерия Стьюдента, U-теста Манна–Уитни,  $\chi^2$ -критерия Пирсона и дисперсионного анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### *Распространенность и этиологические факторы МПГН*

В анализируемом периоде в клинике НИИ нефрологии было выполнено 2483 первичных биопсий нативных почек по различным показаниям. Из них признаки первичных или вторичных гломерулопатий были выявлены в 2312 случаях. Диагноз МПГН установлен у 214 пациентов, а распространенность всех случаев МПГН среди всех индикационных биопсий и морфологически подтвержденных гломерулопатий составила 8,6 и 9,3% соответственно.

Этиология МПГН определена в 69,2% случаев ( $n=148$ ). Аутоиммунные заболевания были

наиболее частой причиной развития вМПГН. Среди них большинство случаев представлено СКВ и IgA-ассоциированным МПГН. Последний, как правило, сочетался с признаками моноорганными или системного васкулита. Наиболее частым этиологическим фактором инфекционно-опосредованного МПГН был вирус гепатита С, а отдельные случаи были представлены HBV-инфекцией ( $n=3$ ), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ,  $n=1$ ), хроническими бактериальными инфекциями ( $n=3$ ). Моноклональные гаммапатии (МГ) в рамках плазмоклеточных дискразий или В-клеточных лимфом, а также тромботические микроангиопатии (ТМА) и C3-гломерулопатии (C3–ГП) как причины МПГН были более редкими находками (см. табл. 1).

Почти в трети случаев определенный этиологический фактор не был установлен, и МПГН классифицирован как идиопатический (см. табл.1). В течение анализируемого исторического периода доля наблюдаемых случаев иМПГН имела явную тенденцию к уменьшению в пределах 12-месячных интервалов до 2008 г. и в 2009–2017 гг. варьировала от 0 до 25% (рисунок).

### *Клиническая презентация на момент верификации диагноза*

Соотношение лиц мужского и женского пола было одинаковым. Средний возраст пациентов составил  $44 \pm 16$  лет. Большинство пациентов имели развернутый НС, а также существенную гематурию и дисфункцию почек. В 58,4% случаев рСКФ была  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а каждый пятый пациент имел ХБП 4–5 стадий. Артериальную гипертензию выявляли в 72% случаев (табл. 2).

### *Морфология*

Основные светооптические изменения в гломерулах были представлены диффузным или локальным утолщением гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) с фуксинофильными депозитами субэндо-, субэпителиальной или интрамембранозной локализации, пролиферацией мезангия и(или) эндотелия капилляров клубочка, увеличением объема матрикса. В каждом четвертом случае выявляли признаки фокально-сегментарного некроза капиллярных петель клубочка с формированием клеточных, фиброзных или смешанных полулуний. Часто выявляли глобальный и сегментарный гломерулосклероз, фибропластические изменения стенок сосудов, канальцев и интерстиция. Интерстициальное воспаление различной выраженности также было характерной находкой (табл. 3).

При *ультраструктурном анализе*, который был выполнен у 71 пациента, электронно-плотные

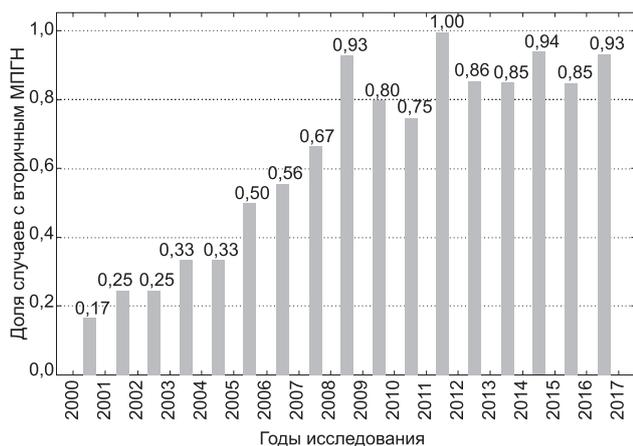


Рисунок. Доля случаев с МПГН установленной этиологии по 12-месячным временным периодам исследования.

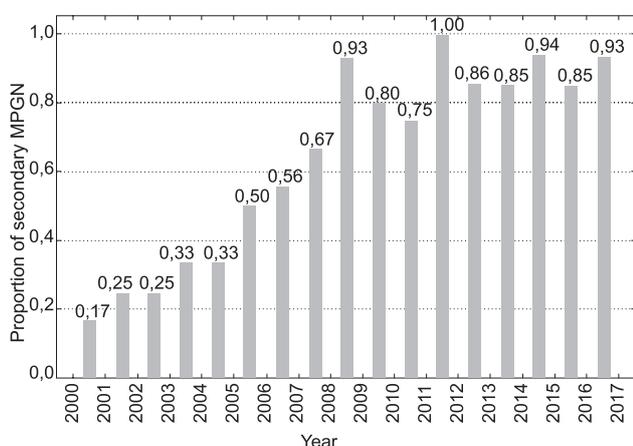


Figure 1. Annual proportion of MPGN cases with known etiology throughout the study period.

депозиты в той или иной степени выраженности в различных сочетаниях находили в пределах ГБМ, а также в мезангии (см. табл. 3).

Для анализа иммуноморфологических вариантов МПГН был пригоден 171 случай. Ig+C3+МПГН, ассоциируемый с доминирующим иммунокомплексным повреждением клубочков, был наиболее частым вариантом (75% случаев). Значительно реже находили случаи повреждения клубочков с изолированными или доминирующими депозитами C3-Ig-C3+МПГН (12,2%), а также случаи Ig±C3-МПГН (Ig-C3-МПГН или Ig+C3-МПГН, 12,8% случаев всего). В последних иммуноморфологических вариантах МПГН роль иммунных комплексов и комплемента в повреждении клубочков не очевидна. Вместе с тем, в части этих случаев при ультраструктурном анализе также выявляли электронно-плотные депозиты в стенке гломерулярных капилляров или мезангии, которые были характерной находкой при Ig+C3+МПГН и Ig-C3+МПГН (табл. 4).

Ig+C3+МПГН был чаще связан с аутоиммун-

Таблица 2

### Основные клинические параметры на момент верификации диагноза (общая группа, n=214)

Показатель	Значение
Возраст, годы	44±16
Пол мужской, %	48,2
СПБ, г	5,72 (2,80; 10,80)
Альбумин сыворотки, г/л	27,5 (22,3; 32,9)
Нефротический синдром, %	71,9
Креатинин, ммоль/л	0,126 (0,094; 0,185)
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	52 (33;80)
Стадии ХБП 1/2/3/4/5, %	21,0/20,6/36,4/15,3/6,7
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	10 (2;20)
Систолическое АД, мм рт. ст.	145 (130;170)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 (80;100)

Примечание. СПБ – суточная потеря белка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; АД – артериальное давление.

Table 2

### Clinical data at the time of biopsy (n=214)

Parameters	Value
Age, years	44±16
Male gender, %	48,2
Proteinuria, g/24h	5,72 (2,80; 10,80)
Serum albumin, g/l	27,5 (22,3; 32,9)
Nephrotic syndrome, %	71,9
Serum creatinine, mmol/l	0,126 (0,094; 0,185)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	52 (33;80)
CKD stages 1/2/3/4/5, %	21,0/20,6/36,4/15,3/6,7
Hematuria, cell/hpf	10 (2;20)
Systolic arterial blood pressure, mm Hg	145 (130;170)
Diastolic arterial blood pressure, mm Hg	90 (80;100)

eGFR – estimated glomerular filtration rate, CKD – chronic kidney disease.

ными заболеваниями и инфекциями. Другие причины были существенно более редкими, а доля иМПГН составила около 1/3 случаев. Диагноз C3-ГП или комплемент-опосредованной ТМА был установлен в большинстве случаев Ig-C3+МПГН. Более чем у четверти больных данный иммуноморфологический вариант МПГН был связан с МГ или аутоиммунными процессами, а случаи иМПГН в этой группе отсутствовали. Этиология C3-негативных вариантов МПГН была более гетерогенной (табл. 5).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В публикации обобщены данные анализа случаев МПГН в рамках одноцентрового ретроспективного исследования. Вместе с тем, клиника НИИ не-

Таблица 3

**Светооптические и ультраструктурные изменения при МПГН (общая группа, n=214)**

Показатель	Выраженность, медиана (IQR)	Частота выявления <sup>a</sup> , %
Глобальный склероз клубочков, %	13 (3;27)	75,2
Сегментарный склероз клубочков, %	0 (0;9)	37,0
Пролиферация мезангия, баллы	2 (1;2)	86,3
Пролиферация эндотелия, баллы	1 (0;1)	56,2
Мезангиальный матрикс, баллы	2 (2;3)	91,5
Полулуния (все типы), %	0 (0;3)	25,7
Увеличение клубочков, баллы	1 (0;1)	66,0
Тубулярная атрофия, баллы	1 (0;2)	66,0
Фиброз интерстиция, баллы	1 (0;2)	67,3
Отек интерстиция, баллы	0 (0;1)	35,4
Лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, баллы	1 (0;1)	54,8
Гиалиноз артериол, баллы	0 (0;1)	15,7
Тромбоз сосудов клубочка, баллы	0 (0;1)	15,0
Тромбоз перитубулярных сосудов, баллы	0 (0;1)	9,2
Эластофиброз, баллы	1 (0;2)	65,4
Периваскулярный склероз, баллы	1 (0;1)	56,5
Субэндотелиальные фуксинофильные депозиты, баллы	1 (0;2)	27,1
Субэпителиальные депозиты, баллы	0 (0;2)	26,0
Интрамембранные депозиты, баллы	1 (0;2)	35,0
Мезангиальные депозиты, баллы	1 (0;2)	57,3
Субэндотелиальные депозиты, баллы <sup>б</sup>	1 (0;2)	70,4
Субэпителиальные депозиты, баллы <sup>б</sup>	0 (0;2)	48,9
Интрамембранные депозиты, баллы <sup>б</sup>	1 (0;2)	60,6
Мезангиальные депозиты, баллы <sup>б</sup>	1 (0;2)	56,3

Примечание. <sup>a</sup> – случаи с выраженностью признака >0; <sup>б</sup> – по данным электронной микроскопии (n=71); IQR – интерквартильный диапазон.

Таблица 4

**Локализация и частота выявления электронно-плотных депозитов при ультраструктурном анализе в зависимости от иммуноморфологического варианта МПГН (n=71)**

Депозиты	Ig±C3-МПГН		Ig+C3+ МПГН (n=48)	Ig-C3+ МПГН (n=10)
	Ig-C3- (n=4)	Ig+C3- (n=8)		
Субэндотелиальные, %	25	12,5	52	60
Субэпителиальные, %	25	25	81	70
Интрамембранные, %	50	50	56	90
Мезангиальные, %	0	50	63	50

Примечание. Ig – иммуноглобулин(ы); C3 – C3-компонент комплемента; МПГН – мембранопротроферативный гломерулонефрит.

Table 3

**Kidney histology and ultrastructural data (n=214)**

	Median value (IQR)	Frequency <sup>a</sup> , %
Global glomerulosclerosis, %	13 (3;27)	75,2
Segmental glomerulosclerosis, %	0 (0;9)	37,0
Mesangial proliferation, score	2 (1;2)	86,3
Endocapillary proliferation, score	1 (0;1)	56,2
Mesangial matrix enlargement, score	2 (2;3)	91,5
Crescents (all types), %	0 (0;3)	25,7
Glomerular enlargement, score	1 (0;1)	66,0
Tubular atrophy, score	1 (0;2)	66,0
Interstitial fibrosis, score	1 (0;2)	67,3
Interstitial edema, score	0 (0;1)	35,4
Interstitial inflammation, score	1 (0;1)	54,8
Arteriolar hyalynosis, score	0 (0;1)	15,7
Glomerular capillary thrombosis, score	0 (0;1)	15,0
Peritubular capillary thrombosis, score	0 (0;1)	9,2
Elastofibrosis, score	1 (0;2)	65,4
Perivascular sclerosis, score	1 (0;1)	56,5
Sub-endothelial fucsinophilic deposits, score	1 (0;2)	27,1
Sub-epithelial fucsinophilic deposits, score	0 (0;2)	26,0
Intramembranous fucsinophilic deposits, score	1 (0;2)	35,0
Mesangial deposits, score	1 (0;2)	57,3
Sub-endothelial deposits, score	1 (0;2)	70,4
Sub-epithelial deposits, score <sup>b</sup>	0 (0;2)	48,9
Intramembranous deposits, score <sup>b</sup>	1 (0;2)	60,6
Mesangial deposits, score <sup>b</sup>	1 (0;2)	56,3

Notes. <sup>a</sup> – percentage of cases with score >0, <sup>b</sup> – electron transmission microscopy data (n=71); IQR – interquartile range.

Table 4

**Distribution of glomerular electron dense deposits in various immunomorphological types of MPGN (n=71)**

Deposits type	Ig±C3- MPGN		Ig+C3+ MPGN (n=48)	Ig-C3+ MPGN (n=10)
	Ig-C3- (n=4)	Ig+C3- (n=8)		
Sub-endothelial, %	25	12,5	52	60
Sub-epithelial, %	25	25	81	70
Intramembranous, %	50	50	56	90
Mesangial, %	0	50	63	50

Notes: Ig – immunoglobulins; C3 – C3 complement component; MPGN – membranoproliferative glomerulonephritis

Таблица 5

**Структура этиологических факторов при разных иммуноморфологических вариантах МПГН (n=171)**

Этиологическая группа	Ig-C3- (n=8)	Ig+C3- (n=14)	Ig+C3+ (n=128)	Ig-C3+ (n=21)
Аутоиммунные заболевания, %	50	21,5	44,5	19,1
Инфекции, %	0	35,7	15,6	0
Моноклональные гаммапатии, %	25	28,6	7,0	9,5
ТМА/С3-ГП, %	25	7,1	6,3	71,4
иМПГН, %	0	7,1	26,6	0

Примечание. ТМА/С3-ГП – тромботические микроангиопатии/ С3-гломерулопатии; Ig – иммуноглобулин(ы); С3 – С3-компонент комплемента; иМПГН – идиопатический мембранопролиферативный гломерулонефрит.

Table 5

**Etiology and immunomorphological types of MPGN (n=171)**

Etiology group	Ig-C3- (n=8)	Ig+C3-(n=14)	Ig+C3+ (n=128)	Ig-C3+ (n=21)
Autoimmune diseases, %	50	21,5	44,5	19,1
Infections, %	0	35,7	15,6	0
Monoclonal gammopathies, %	25	28,6	7,0	9,5
TMA/C3-glomerulopathy, %	25	7,1	6,3	71,4
Idiopathic MPGN, %	0	7,1	26,6	0

TMA – thrombotic microangiopathy; Ig – immunoglobulins; C3 – C3 complement component

фрологии является одним из наиболее крупных федеральных центров с большим потоком пациентов и широкой географией госпитальных случаев. В этой связи полученные данные можно считать вполне репрезентативными для отечественной популяции.

Показано, что для МПГН характерны признаки активно текущего повреждения и фибропластических изменений в клубочках и в других компартаментах органа – сосудах, канальцах и интерстиции. Очевидно, эти альтерации органа определяют высокую частоту дисфункции почек и НС на момент постановки диагноза. Представленные сведения о распространенности МПГН, в целом, соответствуют современным данным из других географических регионов [6–8] и указывают на этот вариант поражения клубочков как на стандартную проблему в отечественной нефрологической практике.

Этиологические факторы болезни многообразны, что делает очевидным необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики в каждом случае МПГН [1, 4]. Наиболее частыми причинами вторичного МПГН были аутоиммунные болезни, главным образом, СКВ и IgA-опосредованные поражения почек. Морфология МПГН в рамках СКВ может быть следствием эволюции 4-го класса люпус-нефрита (ЛН), а также различных сочетаний 4-, 5-го классов ЛН и ТМА, что требует выполнения ЭМ для диффдиагностики [9].

Ig+C3+МПГН с доминантами/ко-доминантами отложениями IgA не является типичным прояв-

лением IgA-нефропатии (IgAN), которая в своем классическом варианте представлена изменениями мезангия при светоптическом, ультраструктурном анализе и иммуноморфологии [10]. Эти случаи не относятся и к постинфекционному ГН с депозитами IgA [11]. Отдельные описания [12, 13] и представленные в этой публикации наблюдения указывают на возможность развития определенного и наиболее тяжелого варианта IgAN, протекающего с формированием паттерна МПГН, вероятно, отражая повреждение эндотелия с участием макрофагов [14]. Для них типично выявление депозитов IgA и С3 в ГБМ, а также субэндотелиальных электронно-плотных депозитов.

Среди случаев МПГН инфекционной этиологии в анализируемой когорте доминировал НСВ-МПГН. Его развитие определено связано с криоглобулинемией (КГ) 2-го или 3-го типов, хотя механизмы повреждения вирусом клеточных популяций нефрона и иммуноцитов этим не исчерпываются [15]. Почти в каждом пятом случае МПГН был проявлением болезни отложения моноклональных Ig [16] или активации комплемента [17].

Иммуноморфологическая классификация МПГН базируется на представлении о двух основных вариантах болезни – опосредованном иммунными комплексами (ИК) или комплементом [1–3, 17]. В рамках этих представлений считается, что Ig-C3+МПГН отражает дисрегуляцию альтернативного пути комплемента, а Ig+C3+МПГН связан с активацией классического пути комплемен-

та в ответ на образование ИК. Как следствие, в первом случае следует проводить скрининг генов комплемента и аутоантител к его компонентам (С3-конвертазе, С3b, СФН, СФВ), а во втором – поиск инфекций, аутоиммунных болезней и МГ [17].

В значительной степени эти представления подтверждаются проведенным анализом. Ig+C3+МППГН закономерно чаще выявляли на фоне аутоиммунных заболеваний и инфекций, а в большинстве случаев Ig–С3+МППГН был установлен диагноз ТМА или С3–ГП. Вместе с тем, каждый из этих анализируемых иммуноморфологических вариантов МППГН не имел гомогенной этиологической структуры. Так, в анализируемой группе разными могли быть иммуноморфологические варианты МППГН на фоне МГ (см. табл. 5), механизмами развития которого могут быть не только депозиция в структурах клубочка абerrантных Ig/криоглобулинов, но и вызванные последними воспаление, активация комплемента, повреждение эндотелия и подоцитов [18]. Примечательно, что Ig–С3+МППГН могли быть представлены отдельными случаями аутоиммунных болезней, что можно отчасти объяснить аутоантительными механизмами индукции комплемент-опосредованного повреждения клубочков [19].

В обследованной когорте выявлены относительно редкие случаи Ig-С3-/Ig+C3-МППГН [4], гетерогенные по этиологии. В половине С3-негативных случаев МППГН выявлены инфекции или аутоиммунные заболевания, хотя при таких иммуноморфологических вариантах МППГН роль ИК и комплемента в повреждении клубочков не очевидна, а механизмы последнего нуждаются в уточнении. Не исключено, что такие иммунофенотипы МППГН отражают хронифицированные стадии предшествующего повреждения эндотелия клубочков, как это происходит при длительном течении ТМА. Причиной Ig+C3–МППГН может быть депозиция моноклональных Ig, протекающая без активации комплемента. При отрицательных данных иммуноморфологического исследования также следует учитывать возможность недостаточной чувствительности стандартных методик в отношении Ig и компонентов комплемента. В этих случаях депозиты в стенке гломерулярных капилляров или мезангии могут быть выявлены при демаскации или ультраструктурном анализе (см. табл. 4).

К С3–ГП, в этиопатогенезе которой предполагается доминирующая роль активации альтернативного комплемента вследствие генетической предрасположенности и/или взаимодействия нормальных/абerrантных иммуноглобулинов с ком-

понентами комплемента, мы относили к МППГН с определенной этиологией. Таким образом, в рамках используемого подхода [4] почти все случаи иМППГН имели Ig+C3+фенотип.

Целенаправленная диагностика в рамках концепции этиопатогенеза МППГН делает идиопатический вариант болезни редким диагнозом исключения (рисунок). Вместе с тем, «вынужденный» диагноз иМППГН не должен исключать проведения последующего диагностического мониторинга, направленного на поиск этиологических факторов. Как показывает практика, такие факторы могут стать очевидными при динамическом наблюдении.

По-видимому, доля клинических случаев «идиопатического» МППГН отражает существование пока неуточненных механизмов развития болезни и будет сокращаться по мере их прояснения. Так, становится все более очевидным, что в патогенезе части «идиопатических» случаев Ig+C3+иМППГН основную роль могут играть генетическая предрасположенность к нарушениям регуляции комплемента и аутоантитела к С3-конвертазе, СФН, СФВ [17]. Такие предположения основаны на наблюдениях о значительном пересечении клиникоморфологических проявлений, предрасполагающих генных мутаций и антител к факторам комплемента между Ig-позитивным МППГН и С3–ГП [20–23]. Подобные данные, не укладывающиеся в текущую иммуноморфологическую концепцию МППГН, могут изменить почти устоявшуюся парадигму, в которой Ig+C3+иМППГН и С3–ГП представляют разные болезни. Среди теоретических объяснений выявления Ig при С3–ГП может быть резкое увеличение пассажа любых макромолекул из циркуляции в ответ на первичное повреждение эндотелия, ГБМ, в результате активации комплемента. В этом случае депозиция Ig может быть эпифеноменом комплемент-опосредованного повреждения стенки капилляров клубочка. Кроме того, не исключено, что мутации/полиморфизмы протеинов системы комплемента имеют значение и в патогенезе иммунокомплексного МППГН. Представляется вероятным, что в этих случаях этиологический фактор (например, аутоиммунный процесс или инфекция) патогенетически действует в большей степени как триггер активации альтернативного комплемента, демаскируя предрасположенность к его дисрегуляции. Возможно, что этим также объясняется этиологическая гетерогенность при одном и том же иммуноморфологическом варианте МППГН.

Приведенные данные и рассуждения позволя-

ют заключить, что текущая иммуноморфологическая классификация [24] не позволяет полностью дифференцировать возможные этиопатогенетические механизмы МПГН и нуждается в совершенствовании. Имея существенное практическое значение для определения первоочередного направления диагностического поиска, иммуноморфология МПГН, однако, не отменяет проведения скрининга всего спектра возможных причин и механизмов болезни. В практике случаи с «иммунокомплексным» фенотипом МПГН, в первую очередь, следует анализировать на предмет аутоиммунной патологии, МГ или инфекций, но при их исключении диагностику следует направить на поиск нарушений регуляции комплемента. Проведенный анализ определенно подтверждает необходимость попыток более детальной стратификации клинико-морфологических фенотипов в рамках и вМПГН, и иМПГН. Такой подход, включающий данные электронной микроскопии, генетического скрининга, определения антител к факторам комплемента и их активности в плазме, может стать основой более точной диагностики механизмов болезни и выбора терапии [22].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МПГН представляет собой тяжелый вариант воспалительного повреждения клубочков с гетерогенной этиологической структурой. Целенаправленная клинико-морфологическая диагностика этиопатогенетических вариантов МПГН позволяет идентифицировать причину болезни в большинстве случаев, что является основой для выбора адекватного лечения. Дальнейший прогресс в улучшении диагностики и стратификации больных МПГН для выбора оптимального лечения связан с уточнением механизмов этиопатогенеза отдельных вариантов болезни.

Авторы выражают признательность Д.А. Майеру и О.В. Бережной за техническую помощь в подготовке публикации.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol* 2011; 31: 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.06.005>
- Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(1):14–22. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.217>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Сиповский ВГ и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита. *Нефрология* 2014; 18 (6): 82–93. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovskii VG i dr. Clinical practice guideline for diagnostics, treatment and prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nefrologiya* 2014; 18 (6): 82–93 (In Russ.).] <http://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/63>
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Nargund P, Kambham N, Mehta K, Lafayette R.A. Clinicopathological features of membranoproliferative glomerulonephritis under a new classification. *Clin Nephrol* 2015;84 (6):323–330. <https://doi.org/10.5414/cn108619>
- Pavinic J, Miglinas M. The incidence of possible causes of membranoproliferative glomerulonephritis: a single-center experience. *Hippokratia* 2015;19(4):314–318
- Nakagawa N, Hasebe N, Hattori M et al. Clinical features and pathogenesis of membranoproliferative glomerulonephritis: a nationwide analysis of the Japan renal biopsy registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol* 2017. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1513-7>
- Anders HJ, Fogo AB. Immunopathology of lupus nephritis. *Semin Immunopathol* 2014; 36(4): 443–459. <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0413-5>
- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829–842. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90456-x](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90456-x)
- Gaut JP, Liapis H. IgA dominant post-infectious glomerulonephritis: Pathology and insights into disease mechanisms. *Diagn Histopathol* 2013;19: 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2013.02.005>
- Kurosu A, Oka N, Hamaguchi T et al. Infantile immunoglobulin A nephropathy showing features of membranoproliferative glomerulonephritis. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228:253–258. <https://doi.org/10.1620/tjem.228.253>
- Ferrario G, Palazzi P, Torri Tarelli L et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with IgA deposits in patients with alcoholic cirrhosis. *Pathologica* 1986; 78: 469–478
- Trimarchi H, Barratt J, Catran DC et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017; 91(5):1014–1021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.003>
- Добронравов ВА, Дунаева НВ. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С. *Нефрология* 2008; 12 (4): 9–19 [Dobronravov VA, Dunaeva NV. Renal damage and chronic hepatitis C virus. *Nefrologiya* 2008; 12 (4): 9–19. (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-pochek-i-hronicheskii-virusnyy-gepatit-s>
- Sethi S, Zand L, Leung N et al. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to monoclonal gammopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 (5):770–782. <https://doi.org/10.2215/CJN.06760909>
- Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.377>
- Doshi M, Lahoti A, Danesh FR et al. American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(12): 2288–2294. <https://doi.org/10.2215/CJN.02560316>
- Foltyn Zadura A, Zipfel PF, Bokarewa MI et al. Factor H autoantibodies and deletion of Complement Factor H-Related protein-1 in rheumatic diseases in comparison to atypical hemolytic uremic syndrome. *Arthritis Res Ther* 2012;14(4):R185. <https://doi.org/10.1186/ar4016>
- Iatropoulos P, Noris M, Mele C et al. Complement gene variants determine the risk of immunoglobulin-associated MPGN and C3 glomerulopathy and predict long-term renal outcome.

*Mol Immunol* 2016; 71:131-142. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2016.01.010>

21. Marinozzi MC, Roumenina LT, Chauvet S et al. Anti-Factor B and Anti-C3b Autoantibodies in C3 Glomerulopathy and Ig-Associated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(5):1603-1613. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030343>

22. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(1):283-294. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030258>

23. Hou J, Markowitz GS, Bombach AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014; 85(2):450-456. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.340>

24. Юрова ВА, Козловская НЛ. Мембранопролиферативный гломерулонефрит: новое в классификации и патогенезе. *Клиническая нефрология* 2016; 3-4: 4-10 [Yurova VA, Kozlovskaya NL. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new classification and pathogenesis. *Klinicheskaya nefrologiya* 2016; 3-4: 4-10. (In Russ.).] <https://nephrologyjournal.ru/ru/archive/article/33647>

#### Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук  
Кафедра пропедевтики внутренних болезней, заместитель директора НИИ нефрологии по научной работе. Тел.: +7(812)338-69-16

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology, Vice Director, Phone (812) 338-69-01; E-mail: [dobronravov@nephrolog.ru](mailto:dobronravov@nephrolog.ru)

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук  
Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, директор НИИ нефрологии. Тел.: +7(812)338-69-01

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: [smirnov@nephrolog.ru](mailto:smirnov@nephrolog.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 03.05.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 03.05.2018

Accepted for publication: 22.05.2018

© Тимоти Г. Дж. Гудшип, Г. Теренс Кук, Фади Фахури, Фернандо К. Фервенца, Вероник Фремо-Бакиши, Давид Каванаг, Карла М. Нестер, Марина Норис, Мэтью К. Пикеринг, Сантьяго Родригес де Кордоба, Лубка Т. Руменина, Санджив Сети, Ричард Дж. Н. Смит, 2018  
УДК УДК 616.63-008.6 + 616.611-002 (-41)

Для цитирования: Гудшип ТГ, Кук ГТ, Фахури Ф, Фервенца ФК и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром и C<sub>3</sub>-гломерулопатия: итоги конференции «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) по спорным вопросам. *Нефрология* 2018; 22 (4): 18–39  
DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-18-39

For citation: Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C<sub>3</sub> glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018; 22 (4): 18–39 (In Russ.)  
DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-18-39

*Тимоти Г. Дж. Гудшип<sup>1,\*</sup>, Г. Теренс Кук<sup>2</sup>, Фади Фахури<sup>3</sup>, Фернандо К. Фервенца<sup>4</sup>, Вероник Фремо-Бакиши<sup>5</sup>, Давид Каванаг<sup>1</sup>, Карла М. Нестер<sup>6,7</sup>, Марина Норис<sup>8</sup>, Мэтью К. Пикеринг<sup>2</sup>, Сантьяго Родригес де Кордоба<sup>9</sup>, Лубка Т. Руменина<sup>10,11,12</sup>, Санджив Сети<sup>13</sup>, Ричард Дж. Н. Смит<sup>6,7</sup> участникам конференции<sup>14</sup>*

## АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И C<sub>3</sub>-ГЛОМЕРУЛОПАТИЯ: ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ «KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES» (KDIGO) ПО СПОРНЫМ ВОПРОСАМ

<sup>1</sup> Институт Медицинской Генетики, Университет Ньюкасла, Ньюкасл-на-Тайне, Великобритания; <sup>2</sup> Центр изучения комплемента и воспаления, Отделение медицины, Кампус Императорского Колледжа Хэммерсмита, Лондон, Великобритания; <sup>3</sup> INSERM, UMR-S 1064 (Центр исследований в трансплантации и иммунологии) и Отделение Нефрологии и Иммунологии, Университетский госпитальный центр Нанта, Нант, Франция; <sup>4</sup> Отделение нефрологии и гипертензии, Клиника Маю, Рочестер, Миннесота, США; <sup>5</sup> Государственный госпиталь Парижа, Европейский госпиталь Жоржа Помпиду, Париж, Франция; <sup>6</sup> Лаборатория молекулярной отоларингологии и исследований в нефрологии, Медицинский колледж Карвера, Университет Айовы, Айова-сити, Айова, США; <sup>7</sup> Подразделение Нефрологии, Отделение внутренних болезней, Медицинский колледж Карвера, Университет Айовы, Айова-сити, Айова, США; <sup>8</sup> IRCCS – Институт фармакологических исследований «Марио Негри», Клинический исследовательский Институт редких заболеваний «Aldo e Cele Daccò», Раника, Бергамо, Италия; <sup>9</sup> Центр Биологических исследований, Национальный совет научных исследований, Мадрид, Испания; Центр Биомедицинских исследований редких заболеваний, Мадрид, Испания; <sup>10</sup> Национальный институт здоровья и медицинских исследований, объединенное исследовательское отделение S 1138, комплемент и болезни, францисканский исследовательский центр, Париж, Франция; <sup>11</sup> Парижский Университет Декарта в составе Сорбонны, Париж-Ситэ, Париж, Франция; <sup>12</sup> Университет Пьера и Мари Кюри (UPMC), Париж-6, Париж, Франция; <sup>13</sup> Отделение лабораторной медицины и патологии, Клиника Маю, Рочестер, Миннесота, США. <sup>14</sup> см. Дополнение, где указаны все участники конференции

*Timothy H.J. Goodship<sup>1</sup>, H. Terence Cook<sup>2</sup>, Fadi Fakhouri<sup>3</sup>, Fernando C. Fervenza<sup>4</sup>, Veronique Fremeaux-Bacchi<sup>5</sup>, David Kavanagh<sup>1</sup>, Carla M. Nester<sup>6,7</sup>, Marina Noris<sup>8</sup>, Matthew C. Pickering<sup>2</sup>, Santiago Rodri'guez de Co'rdoba<sup>9</sup>, Lubka T. Roumenina<sup>10,11,12</sup>, Sanjeev Sethi<sup>13</sup>, Richard J.H. Smith<sup>6,7</sup>; for Conference Participants<sup>14</sup>*

## ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME AND C<sub>3</sub> GLOMERULOPATHY: CONCLUSIONS FROM A «KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES» (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

<sup>1</sup> Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; <sup>2</sup> Centre for Complement and Inflammation Research, Department of Medicine, Imperial College Hammersmith Campus, London, UK; <sup>3</sup> INSERM, UMR-S 1064, and Department of Nephrology and Immunology, CHU de Nantes, Nantes, France; <sup>4</sup> Department of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; <sup>5</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France; <sup>6</sup> Molecular Otolaryngology and Renal Research Laboratories, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA; <sup>7</sup> Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA; <sup>8</sup> IRCCS—Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri,” Clinical Research Center for Rare Diseases “Aldo e Cele Daccò,” Ranica, Bergamo, Italy; <sup>9</sup> Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras, Madrid, Spain; <sup>10</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche S1138, Complément et Maladies, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France; <sup>11</sup> Université Paris Descartes Sorbonne Paris-Cité, Paris, France; <sup>12</sup> Université Pierre et Marie Curie (UPMC-Paris-6), Paris, France; and <sup>13</sup> Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA. <sup>14</sup> See Appendix for list of other conference participants

\* Тимоти Г.Дж.Гудшип, Институт Медицинской Генетики, Университет Ньюкасла, Центал Парквэй, Ньюкасл-на-Тайне, NE1 3BZ, Великобритания. E-mail: tim.goodship@ncl.ac.uk; Ричард Дж.Г.Смит, Университет Айовы, 200 Хоукинс Драйв – 21151 PFP, Айова Сити, Айова 52242, США. E-mail: richard-smith@uiowa.edu

*Kidney International* (2017) 91, 539–551; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>

Copyright © 2016, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-SA license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

## РЕФЕРАТ

Система комплемента играет ключевую роль в развитии таких заболеваний, как атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и  $C_3$ -гломерулопатия ( $C_3$ ГП). В данной публикации мы обобщаем итоги конференции «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) 2015 по спорным вопросам, в ходе которой экспертами были коллегиально приняты ключевые подходы к ведению этих двух заболеваний. Были рассмотрены такие области, как патоморфология почек, клинические фенотипы и клиническая оценка, генетические аспекты болезни, варианты приобретенной болезни и терапевтические стратегии. С целью помощи клиницистам, которые наблюдают таких пациентов, подробно обсуждены и обоснованы рекомендации по выбору оптимальной лечебной стратегии. Были выделены пробелы в знании и обозначена стратегия приоритетных исследований с целью разрешения основных противоречий.

**Ключевые слова:** антикомплементная терапия, атипичный гемолитико-уремический синдром,  $C_3$ -гломерулопатия, комплемент, гломерулонефрит, болезни почек

## ABSTRACT

In both atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) and  $C_3$  glomerulopathy ( $C_3$ G) complement plays a primary role in disease pathogenesis. Herein we report the outcome of a 2015 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference where key issues in the management of these 2 diseases were considered by a global panel of experts. Areas addressed included renal pathology, clinical phenotype and assessment, genetic drivers of disease, acquired drivers of disease, and treatment strategies. In order to help guide clinicians who are caring for such patients, recommendations for best treatment strategies were discussed at length, providing the evidence base underpinning current treatment options. Knowledge gaps were identified and a prioritized research agenda was proposed to resolve outstanding controversial issues.

**Keywords:** anti-complement therapies, atypical hemolytic uremic syndrome,  $C_3$  glomerulopathy, complement, glomerulonephritis, kidney disease

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и  $C_3$ -гломерулопатия ( $C_3$ ГП) – два заболевания, в основе патогенеза которых лежат нарушения системы комплемента.

аГУС – ультраредкое заболевание, характеризующееся острым повреждением почек, тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, которое встречается с частотой примерно 0,5 случаев на 1 000 000 населения в год. Сходными с ним симптомами могут проявляться ГУС, ассоциированный с шигатоксин-продуцирующей *E.coli* (STEC-HUS), тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и некоторые другие мультисистемные нарушения. Поэтому были разработаны диагностические критерии для оптимизации подходов к аГУС. По крайней мере 50% пациентов с аГУС имеют в основе наследственную и/или приобретенную аномалию комплемента, которая приводит к нарушению регуляции активности его альтернативного пути на поверхности эндотелия. В то же время, существуют наследственные аномалии, не связанные с комплементом, например мутация DGKE, которая может привести к развитию аГУС-подобного фенотипа. До недавнего времени прогноз при аГУС был неблагоприятным, и у большинства пациентов терминальная почечная недостаточность развивалась в течение двух лет после дебюта болезни. Однако с началом применения экулизумаба – человеческого моноклонального антитела против  $C_5$ -фракции комплемента, в настоящее время возможны контроль ренального

повреждения и предотвращение прогрессирования хронической болезни почек.

$C_3$ ГП – также ультраредкая патология (заболеваемость примерно 1 случай на 1 миллион в год), которая относится к группе неизлечимых болезней почек. Она обусловлена неконтролируемой активацией каскада комплемента, что приводит к депозиции  $C_3$ -фракции в структурах клубочка. Наиболее часто дисрегуляция происходит на уровне  $C_3$ -конвертазы альтернативного пути в жидкой среде в результате генетического и/или приобретенного дефекта. Достаточно обширная вариабельность проявлений болезни между индивидуумами привела к выделению 2 главных подтипов: болезни плотных депозитов (БПД) и  $C_3$ -гломерулонефрита ( $C_3$ ГН), которые различимы благодаря характерным признакам, выявляемым при нефробиопсии.

Целью конференции KDIGO было провести глобальную коллегиальную мультидисциплинарную клиническую и научную экспертизу для обозначения основных направлений оптимального ведения этих двух болезней и предложить план дальнейших исследований для разрешения основных противоречий.

**Морфология почки****аГУС**

аГУС морфологически проявляется «тромботической» микроангиопатией (ТМА), развивающейся как ответ ткани на повреждение эндотелия. В некоторых случаях при нефробиопсии такие

Таблица 1 / Table 1

**Морфологические признаки микроангиопатии**  
**Morphological features in microangiopathy**

Острые повреждения	Хронические повреждения
<b>Клубочки</b> Тромбы Отек и слущивание эндотелия Фрагментированные эритроциты Субэндотелиальные хлопьевидные депозиты при электронной микроскопии Мезангиолизис Микроаневризмы	<b>Клубочки</b> Двойной контур гломерулярной базальной мембраны при световой микроскопии с различной выраженностью мезангиальной интерпозиции Новая субэндотелиальная базальная мембрана при электронной микроскопии Расширение субэндотелиальной зоны при электронной микроскопии
<b>Артериолы</b> Тромбы Отек и слущивание эндотелия Интрамуральный фибрин Фрагментированные эритроциты Отек интимы Некроз миоцитов	<b>Артериолы</b> Отложения гиалина
<b>Артерии</b> Тромбы Миксоидное набухание интимы Интрамуральный фибрин Фрагментированные эритроциты	<b>Артерии</b> Фиброзное утолщение интимы с концентрическим расслоением («луковая шелуха»)

симптомы текущего тромбоза, как фибрин в просвете капилляра или окклюзия фибрином и тромбоцитами, могут отсутствовать. Симптомы, не связанные с тромбозом, включают отек эндотелия и его оголение, мезангиолизис, удвоение контура гломерулярной базальной мембраны и субэндотелиальную аккумуляцию хлопьевидных депозитов, видимых при электронной микроскопии (ЭМ) более светлым материалом. В артериях и артериолах могут быть выявлены: фибрин внутри артериальных стенок, миксоидное утолщение интимы и концентрическая миоинтимальная пролиферация (по типу «луковой шелухи»). Описывать случаи с подобными морфологическими симптомами и полным отсутствием тромбозов как ТМА представляется нелогичным. В этой связи мы предлагаем относить процесс к микроангиопатии с уточнением, имеет ли место тромбоз или нет (табл. 1).

**Области противоречий и недостатка знаний**

Окраска на  $C_{5b-9}$  может быть позитивной при микроангиопатии, опосредованной аномалией комплемента, токсичностью лекарственного препарата и трансплантацей костного мозга [1]. Однако наличие позитивности неспецифично, и мы не знаем, отражает вариабельность данного симптома технические или биологические различия (см. табл. 1).

В целом, невозможно определить этиологию по морфологии. Поскольку морфологические признаки не позволяют идентифицировать причину, важным для патолога является проведение дифференциального диагноза, особенно у пациентов с тяжелой артериальной гипертензией,

когда изменения, опосредованные последней, не позволяют определить такую специфичную причину, как дисфункция комплемента.

**$C_3$  ГП**

$C_3$  ГП представляет собой спектр заболеваний, вызванных аномальным контролем активации комплемента, депозицией или деградацией, что приводит к преимущественному отложению  $C_3$ -фракции комплемента в клубочках в виде характерных депозитов, видимых при ЭМ [2]. На основании особенностей проявлений при ЭМ  $C_3$  ГП может быть классифицирована на БПД (плотные осмиофильные интрамембранозные депозиты) или  $C_3$  ГН (меньшей плотности аморфные мезангиальные, парамезангиальные, субэндотелиальные или субэпителиальные депозиты) (табл. 2).

Нефробиопсия необходима для диагностики  $C_3$  ГП. Морфологические проявления при световой микроскопии могут быть крайне разнообразными, и диагноз может быть установлен только по иммунофлюоресценции (ИФ), имеющей оптимальный баланс чувствительности и специфичности. Критерием  $C_3$  ГП при ИФ является наличие доминантного окрашивания на  $C_3$  при интенсивности свечения, превышающей не менее чем в 2 раза степень свечения других иммунореактантов (например, IgG, IgM, IgA и  $C_{1q}$ ) [3]. Этот критерий позволяет выявить около 90% случаев БПД, но, вероятно, меньше случаев  $C_3$  ГН [3]. В остальных случаях при первичной биопсии почки может не быть доминантного окрашивания на  $C_3$ , поэтому последующие биопсии, отражая эволюцию болезни во времени, а также в случаях с нетипичным

Таблица 2 / Table 2

### Морфологические признаки $C_3$ ГП Morphological features of $C_3$ G

<b>Световая микроскопия</b>
<b>Острые повреждения</b>
Мезангиальная экспансия с/без гиперклеточности
Эндокапиллярная гиперклеточность, включая моноциты и/или нейтрофилы
Утолщение и удвоение контура капиллярной стенки (сочетание утолщения капиллярной стенки и расширение мезангия относится к мембранопрлиферативному типу повреждения)
Некроз
Клеточные/фиброзно-клеточные полулуния
<b>Хронические повреждения</b>
Сегментарный или глобальный гломерулосклероз
Фиброзные полулуния
<b>Иммунофлюоресцентная микроскопия</b>
Типичное доминантное окрашивание на $C_3$
<b>Электронная микроскопия</b>
БПД: плотные осмиофильные мезангиальные и интрамембранозные электронно плотные депозиты
$C_3$ ГН: аморфные мезангиальные депозиты +/- депозиты в стенке капилляра, включая субэндотелиальные, интрамембранозные и субэпителиальные электронно-плотные депозиты
Субэпителиальные «горбы» могут присутствовать и при БПД, и при $C_3$ ГН

Примечание. БПД – болезнь плотных депозитов;  $C_3$ ГН –  $C_3$ -гломерулонефрит.

клиническим течением, могут быть полезны [3]. Время первичной биопсии имеет решающее значение, поскольку  $C_3$ ГП часто развивается в контексте острой инфекции, а  $C_3$  преимущественно депонируется в процессе развития острого постинфекционного гломерулонефрита. При остром экссудативном гломерулонефрите (ГН) нет таких морфологических признаков, которые могли бы предсказать разрешение или прогрессирование заболевания. «Горбы» более не считаются патогномоничным признаком постинфекционного ГН, так как их часто встречают в случаях  $C_3$ ГП. Варианты острого экссудативного ГН с расщеплением базальной мембраны клубочка должны быть расценены как крайне подозрительные в отношении  $C_3$ ГН. Во всех случаях следует выполнять ЭМ, чтобы однозначно определить БПД или  $C_3$ ГН, поскольку это имеет важное клиническое значение. Кроме того, в свете недавних описаний ГН с замаскированными отложениями моноклональных Ig [4, 5] следует определять IgG и легкие цепи при стандартной ИФ на пронеза-обработанных парафиновых срезах во всех случаях  $C_3$ ГН, особенно у взрослых.

#### Области противоречий и пробелов в знаниях

Имеются данные о том, что окрашивание на  $C_{4d}$  может отличить  $C_3$ ГП от иммунокомплексного

ГН, хотя роль  $C_{4d}$  пока не установлена [5–7]. Необходимы дальнейшие исследования как на замороженных, так и на парафиновых срезах.

Существуют множество пробелов в знаниях. В широком смысле связи между патоморфологическими проявлениями, этиологией и клиническим исходом, включая ответ на терапию, до конца не определены. ИФ является субъективным и полуколичественным методом, и ее надежность и воспроизводимость не изучались. В то же время, ЭМ-картина БПД хорошо известна и используется в качестве стандарта и оценки роли ИФ [3], но неясно, являются ли данные ЭМ при  $C_3$ ГН специфичными и могут ли подтвердить диагноз, если считать ИФ недостаточно надежным методом. Значение некоторых показателей ЭМ, таких как субэпителиальные отложения по типу «горбов», является неопределенным, и в некоторых случаях трудно отличить БПД и  $C_3$ ГН по ЭМ. Хотя можно объективно оценить плотность депозитов по ЭМ, ценность этого подхода требует дальнейшего изучения.

Определение различных продуктов распада  $C_3$  в клубочках возможно с помощью ИФ [8] или масс-спектрометрии после лазерной захватывающей микродиссекции [9, 10]. Эта методика также может быть использована для обнаружения других компонентов комплемента (белков, ассоциированных с фактором H,  $C_5$ – $C_9$ ). Не до конца понятно, можно ли при выявлении в тканевых компартментах некоторых из этих компонентов комплемента (например  $C_{5b-9}$ ) обозначить круг пациентов, для которых возможно применение специфической терапии (например анти- $C_5$ -терапии). Более глубокое понимание значимости отложения различных компонентов комплемента могло бы быть достигнуто при рутинном применении более подробной ИФ с использованием хорошо известных антител.

#### Клинический фенотип и подходы к его оценке аГУС

Термин аГУС исторически применяют для определения любого ГУС, не вызванного шигатоксин-продуцирующими E.coli. Современные классификации отражают более глубокое понимание механизмов болезни, включая влияние генетической предрасположенности и других этиологических триггеров [11]. В результате некоторые клиницисты в настоящее время используют термин «первичный аГУС», когда подозревают аномалии альтернативного пути комплемента и другие причины вторичного аГУС исключены

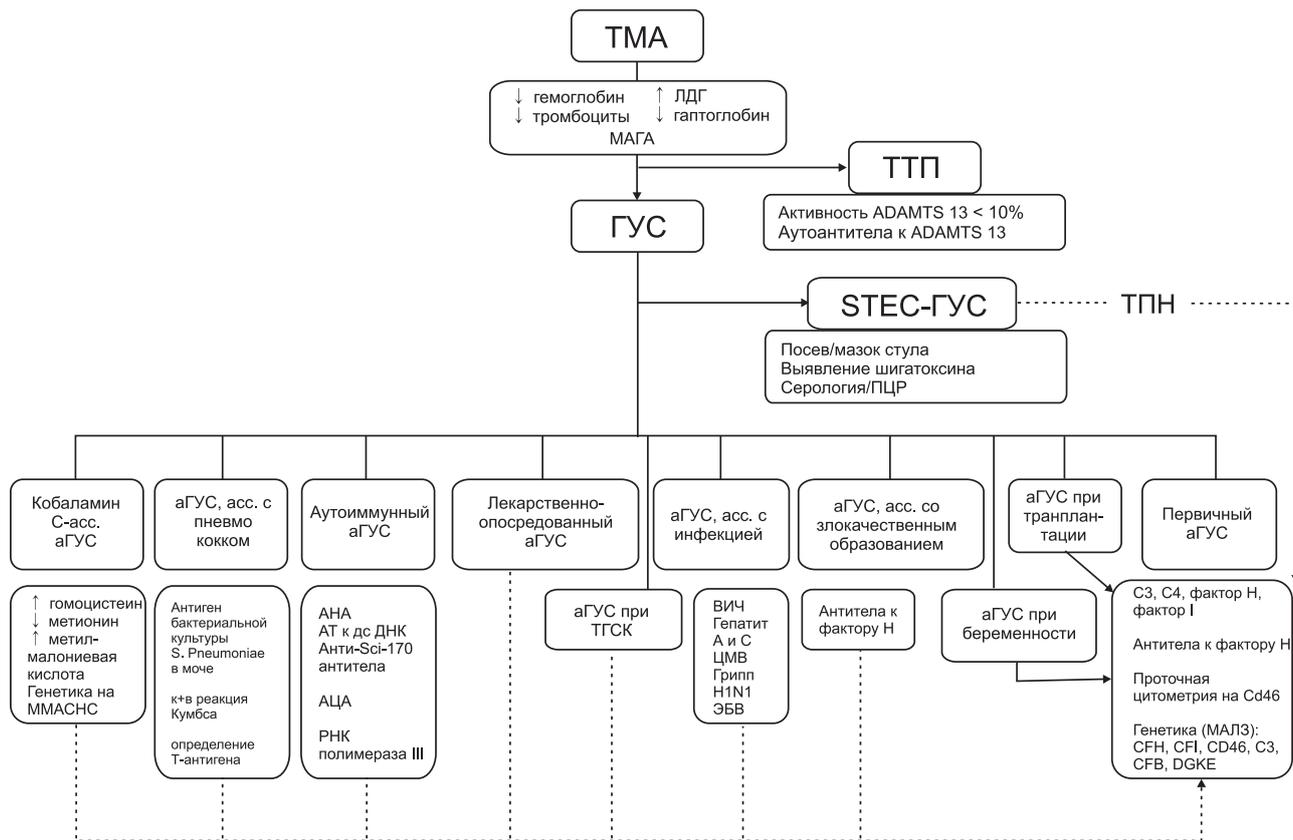


Рис. 1. Схема диагностики ТМА.  
Figure 1. TMA diagnostic flow chart.

АНА – антинуклеарные антитела; STEC-ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шигатоксин-продуцирующей E.coli; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; асс. – ассоциированный; АТ к дс ДНК – антитела к двуспиральной ДНК; АЦА – антицентромерные антитела; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МАГА – микроангиопатическая гемолитическая анемия; МАЛЗ – мультиплексная амплификация лигированных зондов; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ТПП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ЦМВ – цитомегаловирус; ЭБВ – вирус Эпштейн-Барр.

(рис. 1). Однако у некоторых из этих пациентов каких-либо аномалий системы комплемента обнаружить не удастся. У многих больных имеет место скрытая патология комплемента, и необходимо воздействие определенных триггеров для развития аГУС [12]. Триггерами могут выступать аутоиммунные состояния, трансплантация, беременность, инфекции, лекарственные средства и метаболические нарушения [13]. Трудно однозначно доказать, что триггеры потенцируют скрытые латентные дефекты комплемента. Для определения воздействия факторов риска патологии комплемента в таких случаях требуется дополнительное обследование.

В ходе диагностики ТМА для уточнения этиологии необходима клиническая и лабораторная оценка. Немедленное определение активности ADAMS13 требуется для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых до начала терапии экулизумабом, но не является обязательным у детей. Обследование на

STEC-ГУС (шигатоксин-продуцирующая E.coli) должно быть выполнено у пациентов с подозрением на аГУС. Во всех случаях аГУС у детей обязательная оценка дефицита кобаламина С в плазме и моче. У всех пациентов с подозрением на первичный аГУС должно быть проведено комплексное обследование на предмет комплемент-зависимого аГУС. У беременных с аГУС и пациентов с *de novo* трансплантацией также необходимо исследовать систему комплемента в связи с высокой распространенностью редких генетических вариантов в этих группах. В других случаях аГУС существующие доказательства недостаточны, чтобы рекомендовать полное генетическое обследование, хотя во многих подобных случаях были описаны редкие генетические варианты. Нечасто при тяжелых случаях STEC-ГУС, которые привели к развитию терминальной почечной недостаточности, после рецидива аГУС в пересаженной почке описывают редкие генетические варианты. В случаях, где роль системы комплемента до сих

пор не ясна, врач должен исходить из клинических последствий положительного результата (например, поставить в очередь на трансплантацию почки). Антитела к фактору Н были обнаружены при немелкоклеточном раке легкого, тем не менее, причинно-следственную связь между злокачественными образованиями и возникновением аГУС еще предстоит установить.

#### **Острая или хроническая болезнь?**

В целом характер течения клинических эпизодов аГУС остается нам непонятным, как и возможность персистенции активности процесса. Однако представляется, что многие пациенты имеют риск рецидива острых проявлений аГУС в течение жизни. Острые эпизоды аГУС связаны с возрастом, и к 70 годам пенетрантность болезни может достигать 64% [14], что свидетельствует о наличии дополнительных модифицирующих факторов. Небольшой процент пациентов (3–5%) имеют более одного патогенного генетического варианта, что подтверждает связь между мутациями и степенью проявления заболевания [15]. Манифестация в позднем возрасте говорит об участии внешних факторов. Кроме того, иногда имеет место несоответствие между морфологической и клинической манифестацией болезни. Например, тромботическая микроангиопатия может иногда регистрироваться при нефробиопсии при отсутствии тромбоцитопении.

Внедрение в практику экулизумаба изменило естественное течение аГУС. До экулизумаба большая часть больных прогрессировали до терминальной почечной недостаточности (ТПН), после чего процесс ТМА обычно прекращался [16]. Применение терапии ингибитором комплемента сохраняет гломерулярные перфузию и функцию. Остается неясным и требует клинических исследова-

ний как почечный эндотелий повреждается и взаимодействует с системой комплемента после отмены ингибиторов комплемента.

#### **C<sub>3</sub>ГП**

По сравнению с острыми проявлениями аГУС большинство пациентов с C<sub>3</sub>ГП отличает хронический малосимптомный характер течения заболевания с персистирующей активацией альтернативного пути системы комплемента, что приводит, однако, к снижению 10-летней почечной выживаемости, до примерно 50% [17]. Однако случаи C<sub>3</sub>ГП, манифестирующие как быстро прогрессирующий ГН, широко известны [18–20].

#### **Экстраренальные проявления аГУС и C<sub>3</sub>ГП**

Внепочечные проявления при аГУС могут регистрироваться в 20% случаев (дополнительная табл. 1). Неясно, являются ли эти проявления непосредственным осложнением активации комплемента, ТМА или других факторов, например, тяжелой гипертензии и уремии. Интересно, что, несмотря на одинаковые генетические мутации гена фактора Н [21] и гена фактора I [22], описанные при возрастной макулярной дегенерации, формирование друз нечасто находят при аГУС [23].

При C<sub>3</sub>ГП (БПД и C<sub>3</sub>ГН) регистрируются приобретенная частичная липодистрофия [24] и друзы сетчатки [25, 26], расценивающиеся как прямое следствие активации комплемента. Приобретенная частичная липодистрофия чаще всего наблюдается у больных с C<sub>3</sub>-нефритическим фактором (C<sub>3</sub>Nef). Фактор D, необходимый для формирования C<sub>3</sub>-конвертазы, высоко экспрессируется на адипоцитах, что приводит к комплемент-зависимому C<sub>3</sub>Nef-индуцированному лизису [27]. Друзы представляют собой аккумуляцию липидов и белков, богатых комплементом, между мембра-

Дополнительная таблица 1 / Supplementary table S1

#### **Экстраренальные проявления при аГУС, БПД и C<sub>3</sub>ГН\*** **Extrarenal manifestations reported in aHUS, DDD, and C<sub>3</sub>GN**

аГУС	БПД/ C <sub>3</sub> ГН
Гангрена пальцев, кожи [1, 2]	Друзы сетчатки [11, 12]
Тромбоз/стеноз церебральных артерий [3]	Приобретенная частичная липодистрофия [13]
Стеноз экстрацеребральных артерий [4]	
Вовлечение сердца / инфаркт миокарда [5, 6]	
Вовлечение органов зрения [7]	
Поражение нервной системы [5, 8, 9]	
Поражение поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта [5]	
Вовлечение легких [5, 9]	
Поражение кишечника [10]	

\*Список литературы для дополнительных таблиц представлен отдельно в конце статьи.

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; БПД – болезнь плотных депозитов; C<sub>3</sub>ГН – C<sub>3</sub>-гломерулонефрит.

ной Бруха (самый внутренний слой сосудистой оболочки глаза) и пигментным эпителием сетчатки и обычно встречаются при возрастной макулярной дегенерации, но также могут быть в более раннем возрасте при  $C_3$ ГП [28].

### Лабораторные исследования

В случае, если рутинные биохимические и гематологические тесты указывают на ТМА, последующие исследования должны быть сфокусированы на определении этиологии ТМА и исключении других диагнозов (дополнительная табл. 2, см. рис. 1). Наиболее срочным является определение активности ADAMTS13 для диагностики или исключения ТТП. Поскольку заболеваемость ТТП у детей намного ниже, чем у взрослых, эксперты рекомендуют не откладывать лечение экулизумабом у детей, пока выполняется определение активности ADAMTS13, тем не менее при этом должны тщательно отслеживаться признаки отсутствия ответа на лечение. У взрослых, напротив, измерение активности ADAMTS13 рекомендовано перед началом терапии экулизумабом. Обследование на шигатоксин-продуцирующие штаммы *E.coli* должно быть рутинным для всех пациентов с предполагаемым аГУС, так как примерно 5% случаев STEC-ГУС не сопровождаются продромальной диареей, в то время как 30% случаев комплемент-ассоциированного аГУС протекают с диареей или гастроэнтеритом (см. рис. 1) [29].

### Исследование комплемента при аГУС и $C_3$ ГП

Сывороточные или плазменные уровни белков системы комплемента должны быть определены у всех пациентов с первичным аГУС и  $C_3$ ГП до начала терапии плазмой. Уровень  $C_3$  бывает снижен в 30–50% случаев аГУС и до 75% случаев  $C_3$ ГП [9, 17]. Низкие уровни  $C_3$  обнаруживаются также в острой фазе STEC-ГУС и аГУС, ассоциированного с пневмококком [11]. При подозрении на аГУС следует определять поверхностную экспрессию CD46 методом цитофлуориметрии. Может быть также применен анализ функционального состояния комплемента и маркеров активации. Клиническая интерпретация этих тестов требует дальнейшего изучения [30] (дополнительная табл. 3).

### Генетические факторы при аГУС и $C_3$ ГП аГУС

Изучение сотен случаев аГУС способствовало лучшему пониманию генетических факторов раз-

Дополнительная таблица 2 / Supplementary table S2

### Рекомендуемые при ТМА исследования Investigations recommended for TMA

Биохимические тесты	Креатинин Лактатдегидрогеназа Гаптоглобин Билирубин Тропонин
Гематологические тесты	Гемоглобин Тромбоциты Мазок крови Тест Кумбса Скрининг коагуляции
Анализ мочи	Анализ мочи
Беременность	Тест на беременность
Гипертензия	Эхокардиография Осмотр глазного дна
STEC-ГУС	Посев стула/ ректальный мазок ПЦР в реальном времени на гены шигатоксина
<i>S. pneumoniae</i>	Посев крови, плевральной жидкости, ликвора Растворимый полисахаридный антиген <i>S. pneumoniae</i> в моче Детекция T-антигена
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	Активность ADAMTS13 в плазме Антитела к ADAMTS13
Кобаламин С	Уровень метионина и гомоцистеина в плазме Метилмалоновая кислота в плазме и моче Скрининг мутации MMACHC
Аутоиммунная патология	Антинуклеарные антитела Антитела к двуспиральной ДНК Антифосфолипидные антитела Анти-Scl-170-антитела Антицентромерные антитела РНК полимеразы III Антитела к $\beta$ 2-гликопротеину 1 Волчаночный антикоагулянт
Вирусологические тесты	Серология на вирус иммунодефицита человека Серология на H1N1 ПЦР на цитомегаловирус ПЦР на вирус Эпштейн–Барра
Анализ комплемента	См. анализ комплемента при аГУС и $C_3$ ГП
Другие генетические тесты	Скрининг мутаций DGKE, THBD

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром;  $C_3$ ГП –  $C_3$ -гломерулопатия; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

вития аГУС и позволило определить взаимосвязь генотипа и фенотипа, предсказывающую прогрессирование заболевания, ответ на терапию и риск рецидива после трансплантации. Подобный уровень понимания вопроса позволяет осуществлять индивидуальный подход к ведению пациента, основанный на квалифицированной интерпретации генетических вариантов, и диктует необходимость генетического скрининга и молекулярной диагностики для каждого пациента. Задержки в получении результатов генетических и молеку-

Дополнительная таблица 3 / Supplementary table S3

**Исследование комплемента при аГУС и С<sub>3</sub>ГП**  
**Complement studies for aHUS and C<sub>3</sub>G**

Тест	аГУС	С <sub>3</sub> ГП
Уровень белков комплемента	C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> , FB*, C <sub>5</sub> *	C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> , FB*, C <sub>5</sub> *
Уровень белков, регулирующих комплемент	FH, FI, пропердин*, CD46*	FH, FI, пропердин*
Продукты каскада комплемента	C <sub>3c</sub> *, C <sub>3d</sub> *, Bb*, sC <sub>5b-9</sub> *	C <sub>3c</sub> *, C <sub>3d</sub> *, Bb*, sC <sub>5b-9</sub> *
Функциональное состояние комплемента	CH <sub>50</sub> , AH <sub>50</sub> , гемолитический тест, FH тест*	CH <sub>50</sub> , AH <sub>50</sub> , гемолитический тест, FH тест*
Аутоантитела	Анти-FH	Анти-FH, анти FB*, C <sub>3</sub> Nef*, C <sub>4</sub> Nef*
Тест на плазмоклеточную дискразию	-	Определение свободных легких цепей в сыворотке, электрофорез белков сыворотки
Генетический скрининг	CFH, CFI, C <sub>3</sub> , CD46, CFB  Геномная перестройка локуса FH-FHR (например методом МАЛЗ)  Определение последовательности кодирующих регионов и анализ вариации числа копий генов  Генетический скрининг некомплементных мутаций DGKE, THBD	CFH, CFI, C <sub>3</sub> , CFB  Геномная перестройка локуса FH-FHR (например методом МАЛЗ)  Определение последовательности кодирующих регионов и анализ вариации числа копий генов  Генетический скрининг некомплементных мутаций DGKE

\*В настоящее время тесты доступны только в специализированных лабораториях, применяются для научной исследовательской деятельности и не валидизированы для клинического применения.

#CD46 также известен как MCP (membrane cofactor protein – мембранный кофакторный белок).

Примечание. Модифицировано по Angioi et al. [14]. Исследования на плазмоклеточную дискразию оправданы у пациентов с С<sub>3</sub>ГП, так как описаны случаи моноклональной гаммапатии у таких больных [15, 16].

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; С<sub>3</sub>ГП – С<sub>3</sub>-гломерулопатия; AH<sub>50</sub> – тест общей гемолитической способности альтернативного пути комплемента; С<sub>3</sub> – компонент комплемента 3; С<sub>3</sub>Nef – С<sub>3</sub>-нефритический фактор; С<sub>4</sub> – компонент комплемента 4; С<sub>4</sub>Nef – С<sub>4</sub>-нефритический фактор; С<sub>5</sub> – компонент комплемента 5; CFB – ген фактора комплемента В; CFH – ген фактора комплемента Н; CFHR – гены, связанные с фактором Н-комплемента; CFI – ген фактора комплемента I; CH<sub>50</sub> – тест общей гемолитической способности комплемента; DGKE – ген диацилглицеролкиназы эпсилон; FB – фактор комплемента В; FH – фактор комплемента Н; FI – фактор комплемента I; МАЛЗ – мультиплексная амплификация лигированных зондов; sC<sub>5b-9</sub> – растворимый С<sub>5b-9</sub>; THBD – тромбомодулин.

лярных диагностических исследований не должны препятствовать клинической диагностике или началу лечения, поскольку раннее ингибирование комплемента имеет решающее значение для сохранения функции почек и предотвращения необратимых последствий [31].

### С<sub>3</sub>ГП

Наше понимание генетики С<sub>3</sub>ГП еще не сопоставимо со знанием генетики при аГУС, и требуются дополнительные данные, чтобы определить взаимосвязь генотипа и фенотипа. Этот пробел в знаниях может быть восполнен путем скрининга большого количества пациентов с С<sub>3</sub>ГП, изучением влияния болезнь-ассоциированных вариантов на функцию почек и сопоставлением этих данных с клиническими исходами (дополнительная табл. 4) [32–35].

Хотя нет очевидного преимущества генетического обследования в каждом случае С<sub>3</sub>ГП, результаты этого исследования могли бы помочь при выборе терапии (т.е. комплемент-ингибиторная

терапия или иммуносупрессия), и поэтому оно необходимо при семейных случаях и при подозрении на генетический дефект [36–40].

### Генетическое тестирование

Минимальный набор генов, который должен быть скринирован при аГУС и С<sub>3</sub>ГП, включает CFH, CD46, CFI, C<sub>3</sub>, CFB, THBD, CFHR1, CFHR5 и DGKE [41–46]. Из-за частого сочетания генетических факторов риска при аГУС этот анализ должен также включать типирование гаплотипов риска CFH-H3 и MCPggaac [47]. Генетический анализ должен быть выполнен с применением соответствующих технологий, позволяющих определить изменение количества копий, обнаружить гибридные гены и другие сложные геномные перестройки в области генов CFH/CFHR [48–53].

Идентификация патогенного генетического варианта у пациента с аГУС подтверждает диагноз и с высокой точностью устанавливает причину заболевания, облегчая ведение пациента и способствуя повышению эффективности терапии, а так-

Дополнительная таблица 4 / Supplementary table S4

### Генетические факторы при аГУС и С<sub>3</sub>ГП Genetic drivers in aHUS and C<sub>3</sub>GP

Гены, ассоциированные с аГУС и С<sub>3</sub>ГП

#### Гены комплемента

CFH – ген фактора комплемента Н  
CFHR 1–5 – гены 1–5, связанные с фактором Н-комплемента МСР (membrane cofactor protein – мембранный кофакторный белок)

CFB – ген фактора комплемента В

CFI – ген фактора комплемента I

C<sub>3</sub> – компонент комплемента 3

#### Некомплементные гены

Диацилглицеролкиназа-ε (DGKE)

#### Гены, ассоциированные только с аГУС

THBD – тромбомодулин

#### Прототипные генетические варианты аГУС

CFH С-терминальный вариант, ассоциированный с нормальным уровнем экспрессии фактора Н

Конверсия генов и геномная перестройка между геном фактора Н и геном 1, связанным с фактором Н или геном 3, связанным с фактором Н, приводящие к образованию гибридных белков FH-FHR и FHR-FH

C<sub>3</sub> патогенетический вариант (например, p.R161W и p.I1157T)

Гаплотип риска развития аГУС CFH-H3 и MCPggaac

Отсутствие FHR-1 обычно ассоциировано с гомозиготной делецией генов 1–3, связанных с фактором Н, что является частым генетическим полиморфизмом (вариация числа копий генов) и твердо связано с развитием аутоантител к фактору Н

#### Прототипные генетические варианты С<sub>3</sub>ГП

Патологический ген фактора Н, ассоциированный с очень низким уровнем фактора Н

Геномная перестройка генов 1, 2, 5, связанных с фактором Н, приводящая к экспрессии гибридных белков и дублированию доменов димеризации (SCRs и 1, 2) белков the FHR-1, FHR-2 и FHR-5

Увеличение числа копий некоторых генов 1–5, связанных с факторами Н (особенно ген 1, связанный с фактором Н)

C<sub>3</sub> патогенетический вариант (например, p.D923G924del и p.I756T)

Гаплотип риска С<sub>3</sub>ГП CFH-H1, MCPaaggt

Аллель риска С<sub>3</sub>ГП CFHR5-p.P46S

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; С<sub>3</sub>ГП – С<sub>3</sub>-гломерулопатия.

же корректному генетическому консультированию. Тем не менее, при С<sub>3</sub>ГП имеющихся знаний недостаточно, за исключением случаев геномной перестройки в CFHR, ведущей к слиянию генов (например при CFHR5-нефропатии), дефициту фактора I или фактора Н, или мутации С<sub>3</sub> [36–40, 54–55].

Генетический анализ необходим при планировании трансплантации почки от живого донора [56]. Общие рекомендации при аГУС заключаются в том, что трансплантация от живого донора может быть выполнена только в случае идентификации причинного генетического (или приобретенного) фактора у реципиента и отсутствии таковых у донора. В этой связи наличие у донора гаплотипа риска аГУС CFH или MCP не является противопоказанием.

При С<sub>3</sub>ГП мы рекомендуем, чтобы все реципиенты, которым планируется трансплантация от живого донора, были проскринированы, а в случае выявления генетической аномалии должен быть проскринирован и донор для исключения таковой. Если у донора имеет место та же генетическая аномалия, как и у реципиента, согласно текущим представлениям это не является абсолютным противопоказанием для донорства, но каждый случай должен быть оценен индивидуально экспертами в данной области, принимая во внимание семейный анамнез и специфичность генетической аномалии. Теоретически донорство может являться триггером болезни, что необходимо обсуждать с донором.

Генетическое тестирование не рекомендуется выполнять пациентам, которым предполагается завершить антикомплементную терапию.

#### Понятие о генетических вариантах

Генетические варианты, согласно международным рекомендациям, должны быть классифицированы как благоприятные, вероятно благоприятные, варианты с неопределенным значением, вероятно патогенные или патогенные [57].

При аГУС патогенные варианты специфично опосредуют снижение защиты эндотелиальных клеток и тромбоцитов от воздействия комплемента или его активации [58–67]. Очевидно, что сочетание различных патогенных вариантов и/или сочетание патогенных вариантов и частых вариантов риска (CFH и MCP) определяют индивидуальный риск/предрасположенность к развитию аГУС [14, 15, 43, 47, 68–71]. Набор генетических особенностей также оказывает влияние на прогрессию заболевания, ответ на лечение и рецидивы после трансплантации (дополнительная табл. 5) [56, 72, 73].

С<sub>3</sub>ГП, напротив, проявляется более сложным образом, чем аГУС, – с массивной активацией С<sub>3</sub> в плазме и дизрегуляцией комплемента на поверхности эндотелия, включая гликокаликс, покрывающий эндотелиальные поры клубочка [2, 17, 38, 51, 55, 74–78]. Мы обладаем ограниченной информацией, касающейся связи генотипа и фенотипа, для подразделения С<sub>3</sub>ГП на различные подтипы, оценки прогноза и/или рекомендаций по лечению.

Лабораторная интерпретация генетических результатов с экспертизой в случае аГУС и С<sub>3</sub>ГП крайне рекомендуется к выполнению (дополнительные табл. 6 и 7).

### Приобретенные триггеры заболевания аГУС

При аГУС наиболее подробным образом изучены аутоантитела к фактору Н (FN-аутоантитела), которые обычно ассоциированы с гомозиготностью по delCFHR3–CFHR1. Положительный результат должен быть подтвержден вторым тестом по меньшей мере 4 нед спустя после первого анализа. Тестирование должно быть выполнено перед трансплантацией почки. В педиатрической практике анализ на FN-аутоантитела должен выполняться в соответствии со следующими рекомендациями: в момент диагностики и при пози-

тивности на 7-й, 14-й, 28-й день, ежемесячно и в срок 1 год [11]. Рецидивы аГУС, ассоциированно с FN-аутоантителами, встречаются в примерно 20–25% случаев.

### C<sub>3</sub>ГП

При C<sub>3</sub>ГП должны быть исследованы C<sub>3</sub>-Nef, FN-аутоантитела и у пожилых пациентов свободные легкие цепи (дополнительная табл. 8). Результаты теста на аутоантитела требуют интерпретации экспертов в отношении их применимости для диагностики заболевания в контексте результатов других исследований комплемента и генетического скрининга.

Дополнительная таблица 5 / Supplementary table S5

### Связь генотипа и фенотипа при аГУС\* Genotype-phenotype correlations in aHUS\*

Ген	Риск смерти или ТПН в дебюте или в течение первого года, %	Риск рецидива	Риск смерти или ТПН спустя 3–5 лет, %	Риск рецидива в аллографте, %
CFH или CFH-CFHR1/3 гибридные гены	50–70	50%	75	75–90
CFI	50	10–30%	50–60	45–80
МСР одиночный	0–6	70–90%	6–38	<20
МСР комбинированный**	30–40	50%	50	50–60
C <sub>3</sub>	60	50%	75	40–70
CFB	50	3/3	75	100
THBD	50	30%	54	?
Анти-FN	30–40	40–60%	35–60	В зависимости от титра антител

\*Данные получены до начала применения экулизумаба; \*\*сочетание мутаций CFH или CFI или C<sub>3</sub>.

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; ТПН – терминальная почечная недостаточность; C<sub>3</sub> – ген C<sub>3</sub> фактора комплемента; CFB – ген фактора комплемента В; CFH – ген фактора комплемента Н; CFHR – гены, связанные с фактором Н-комплемента; CFI – ген фактора комплемента I; FN – фактор Н; МСР (membrane cofactor protein – мембранный кофакторный белок); THBD – ген тромбомодулина.

Дополнительная таблица 6 / Supplementary table S6

### Категоризация генетических вариантов\* Categorization of the genetic variants\*

**Патогенный\*\*:** новый или редкий (ЧМА<0,1%) вариант, описанный в качестве триггера болезни в литературе; имеющиеся данные по функциональной активности генетического варианта указывают на его повреждающее действие в отношении функции или экспрессии белков; зиготность соответствует варианту наследования

**Вероятно патогенный:** новый или редкий (ЧМА<0,1%) вариант, при котором меняется белковая последовательность или нарушается механизм сплайсинга и который имеет крайне выраженный повреждающий эффект в эксперименте, но без данных по функциональной активности в организме; выявлен в функциональном домене, связанном с болезнью; зиготность соответствует варианту наследования

**Неопределенного значения:** новый или редкий (ЧМА<0,1%) вариант, при котором меняется белковая последовательность или нарушается механизм сплайсинга, но без клинических данных по функциональной активности; неопределенный повреждающий эффект в эксперименте

**Вероятно благоприятный:** 0,1%<ЧМА<1%; нечасто встречающаяся мутация; нет данных по функциональной активности; в эксперименте благоприятный эффект

**Благоприятный:** ЧМА>1%, вариант описан как не связанный с болезнью; данные функциональной активности предполагают доброкачественное воздействие; в эксперименте благоприятный эффект

\*Мы предлагаем следовать рекомендациям Американской Коллегии Медицинской Генетики и Геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) и Ассоциации Молекулярной Патологии (Association for Molecular Pathology, AMP) и рекомендуем заменять термины «мутация» и «полиморфизм», которые часто приводят к путанице в связи с некорректной оценкой патогенного или благоприятного эффекта, и использовать термин «вариант». Просим заметить, что представленная категоризация не является совершенной, и необходимо мнение экспертов в лабораторной диагностике аГУС и C<sub>3</sub>ГП для определения влияния генетических вариантов комплемента на течение болезни.

\*\* Данные литературы, содержащие обширную коллекцию генетических вариантов при аГУС и C<sub>3</sub>ГП, способствуют улучшению интерпретации генетических результатов. ЧМА – частота минорного аллеля.

Дополнительная таблица 7 / Supplementary table S7

## Исследование комплемента в дополнение к генетическому скринингу при аГУС и C<sub>3</sub>ГП Complement assays that should be considered in addition to genetic screening in aHUS and C<sub>3</sub>G

### Уровень белков и продуктов каскада комплемента<sup>1</sup>

- C<sub>3</sub>
- C<sub>3c</sub> и/или C<sub>3dg</sub>/C<sub>3d</sub>
- FH
- FI
- FB
- Va и/или Vb
- C<sub>5</sub>
- sC<sub>5b-9</sub>

### Проточная цитометрия

CD46 (лейкоциты периферической крови)

### Анализ структуры белков<sup>2</sup>

#### Аутоантитела

- анти-FH (при аГУС и C<sub>3</sub>ГП)<sup>3</sup>
- C<sub>3</sub>Nefs (при C<sub>3</sub>ГП)
- C<sub>4</sub>Nefs (при C<sub>3</sub>ГП)

### Функциональные тесты

- Реакция гемолиза с бараными эритроцитами
- Индуцированная сывороткой депозиция C<sub>5b-9</sub> в культуре эндотелиальных клеток (нарушение регуляции комплемента на поверхности клетки)
- CH<sub>50</sub>
- AH<sub>50</sub>

### Вестерн-блоттинг

Ненормальная реакция белка FH/FHRs

### Мультиплексная амплификация лигированных зондов (детекция числа копий вариантов)

генотипирование del(CFHHR3-CFHR1)<sup>4</sup>

гибридные гены CFH/CFHR

другие перестройки

### Генотипирование гаплотипов риска<sup>5</sup>

#### аГУС

CFH-H3 (TGT): с.-332C&gt;T; с.2016A&gt;G; с.2808G&gt;T

MCPggaac: -652A&gt;G; с.-366A&gt;G; с.989-78G&gt;A; с.1127+638G&gt;A; 897T&gt;C

#### C<sub>3</sub>ГП

CFH-H1(CAG): с.-332C&gt;T; с.2016A&gt;G; с.2808G&gt;T

MCPaaggt: -652A&gt;G; с.-366A&gt;G; с.989-78G&gt;A; с.1127+638G&gt;A; 897T&gt;C

<sup>1</sup> Измерение уровня белков в плазме и на поверхности клеток необходимо интерпретировать в контексте приобретенного триггера болезни (аутоантител), генетических триггеров болезни (патогенные и вероятно патогенные варианты) и функциональных тестов для получения исчерпывающей картины активности комплемента у каждого больного. <sup>2</sup> Если атомные координаты доступны в Банке данных по белкам, моделирование эффекта генетического варианта на структурах дикого типа может помочь определить функциональные последствия. <sup>3</sup> Тестирование аутоантител должно быть приоритетным, поскольку их наличие может определить тактику лечения. Просим заметить, что присутствие аутоантител не исключает сочетания с патогенным вариантом аГУС и C<sub>3</sub>ГП. <sup>4</sup> Если не удалось идентифицировать патогенного варианта, но пациент с аГУС гомозиготен по delCFHR3-CFHR1, необходимо повторить тесты на аутоантитела к FH и циркулирующие FH/анти-FH-иммунные комплексы. Аутоантитела к FH могут со временем исчезнуть, что может иметь значение в случае, когда молекулярная диагностика выполнена через годы после начала заболевания. <sup>5</sup> Риск аГУС при наличии гаплотипов риска значительно ниже, чем риск, ассоциированный с патогенным вариантом. Тем не менее, широко известен факт, что гаплотип риска CFH-H3 и MCPggaac повышает пенетрантность у носителей патогенных вариантов и ассоциирован с плохим прогнозом. Носители обоих гаплотипов риска при гомозиготности имеют наибольший риск, носители одного гаплотипа риска при гомозиготности – несколько меньший, как и гетерозиготы, в то время как носители обоих гаплотипов риска при гетерозиготности – еще меньший риск, а гетерозиготные носители одного фактора риска – самый низкий риск.

аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; C<sub>3</sub>ГП – C<sub>3</sub>-гломерулопатия; AH<sub>50</sub> – тест общей гемолитической способности альтернативного пути комплемента; C<sub>3</sub> – компонент комплемента 3 (C<sub>3c</sub>, C<sub>3dg</sub>, C<sub>3d</sub> – продукты каскада); C<sub>3</sub>Nef – C<sub>3</sub>-нефритический фактор; C<sub>5</sub> – компонент комплемента 5; CFH – ген фактора комплемента H; CFHR – гены, связанные с фактором H-комплемента; CH<sub>50</sub> – тест общей гемолитической способности комплемента; FB – фактор комплемента B (Va и Vb – продукты каскада); FH – фактор комплемента H; FI – фактор комплемента I; MCP – мембранный кофакторный белок (также известный как CD46); sC<sub>5b-9</sub> – растворимый C<sub>5b-9</sub>.

### Стратегии лечения

#### аГУС

Все пациенты с клиническим диагнозом первичный аГУС могут получать лечение ингибитором комплемента (дополнительная табл. 9).

Рекомендуется режим дозирования, описанный в клинических исследованиях, однако, могут рассматриваться 2 альтернативных варианта дозирования: 1) минимальная доза, необходимая для достижения блокады комплемента и 2) досрочное

Дополнительная таблица 8 / Supplementary table S8

**Приобретенные триггеры заболевания при аГУС и С<sub>3</sub>ГП: рекомендации по скринингу**  
**Acquired drivers of disease in aHUS and C<sub>3</sub>G: screening recommendations**

Приобретенный фактор	аГУС	С <sub>3</sub> ГП
С <sub>3</sub> -нефритический фактор	Нет	Да
Аутоантитела к фактору Н	Да	Да
Моноклональная гаммапатия	Да	Да

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; С<sub>3</sub>ГП – С<sub>3</sub>-гломерулопатия.

завершение лечебной схемы [79]. Не существует данных, поддерживающих какой-либо из этих двух вариантов, и оба требуют мониторинга активности комплемента (табл. 3). Лечение аГУС, ассоциированного с аутоантителами к фактору Н, включает использование антиклеточной терапии

и основывается на титре антител (рис. 2). Прерывание антикомплементной терапии во время текущего заболевания, т.е. периода высокого риска рецидива аГУС, не рекомендуется, за исключением случаев, когда подозревается или диагностировано инфицирование инкапсулированным микроорганизмом.

Если экулизумаб недоступен, можно применить терапию плазмой. Плазмаобмен также должен рассматриваться в качестве терапии анти-РН-позитивного аГУС, а также для экстренного лечения пациентов с тяжелой ТМА, находящихся в критическом состоянии (например, кома или судороги) и при подозрении на ТТП до тех пор, пока не доказано повышение резидуальной активности ADAMTS13 более 10% [80]. Использование плазмаобмена при возможности терапии экулизумабом может быть ассоциировано с некоторым улуч-

Дополнительная таблица 9 / Supplementary table S9

**Дозирование экулизумаба при аГУС в зависимости от цели**  
**Eculizumab dosing in aHUS based on dosing goal**

Протокольная доза (исследованная в клинических исследованиях)	Решение продолжить дозирование препарата в соответствии с протоколом клинических исследований
	<p>Дети от 5 до 10 кг: Индукция: 300 мг в неделю однократно Поддерживающая доза: 300 мг на 2-й неделе, затем 300 мг каждые 3 нед</p> <p>Дети от 10 до 20 кг: Индукция: 600 мг в неделю однократно Поддерживающая доза: 300 мг на 2-й неделе, затем 300 мг каждые 2 нед</p> <p>Дети от 20 до 30 кг: Индукция: 600 мг в неделю 2 нед Поддерживающая доза: 600 мг на 3-й неделе, затем 600 мг каждые 2 нед</p> <p>Дети от 30 до 40 кг: Индукция: 600 мг в неделю 2 нед Поддерживающая доза: 900 мг на 3-й неделе, затем 900 мг каждые 2 нед</p> <p>Дети ≥ 40 кг: Индукция: 900 мг в неделю 4 нед Поддерживающая доза: 1200 мг на 5-й неделе, затем 1200 мг каждые 2 нед</p> <p><i>Дополнительное дозирование для пациентов, получающих плазмаферез или плазмаобмен</i> Если последняя доза была 300 мг, вводить 300 мг в течение 60 мин после каждого плазмафереза или плазмаобмена</p> <p>Если последняя доза была ≥ 600 мг, вводить 600 мг в течение 60 мин после каждого плазмафереза или плазмаобмена</p> <p><i>Дополнительное дозирование для пациентов, получающих инфузии свежезамороженной плазмы</i> Если последняя доза была ≥ 300 мг, вводить 300 мг в течение 60 мин перед каждой инфузией свежезамороженной плазмы</p>
Минимальная доза	Решение продолжить введение препарата в минимальных дозах, необходимых для достижения желаемого уровня блокады комплемента <sup>1</sup> Уменьшение дозы или увеличение интервала введения Целевой CH <sub>50</sub> < 10% (рекомендуемый) Целевой AH <sub>50</sub> < 10% (рекомендуемый) Целевая концентрация экулизумаба в крови > 100 мкг/мл
Прерывание	Решение прервать блокаду комплемента Не существует рекомендаций о темпах снижения дозы

<sup>1</sup>Дополнительный мониторинг может быть необходим во время интеркуррентных событий (например, инфекция, операция, вакцинация) для определения активности незаблокированного комплемента.

Примечание. CH<sub>50</sub> – тест общей гемолитической способности комплемента; аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; AH<sub>50</sub> – тест общей гемолитической способности альтернативного пути комплемента.

Таблица 3 / Table 3

**Мониторирование при терапии экулизумабом**  
**Monitoring eculizumab therapy**

CH <sub>50</sub> (общая активность комплемента)	<p>Описание</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Показатель общей активности всех путей активации комплемента</li> <li>Определяет функциональную способность компонентов комплемента сыворотки лизировать 50% ранних эритроцитов в реакционной смеси</li> <li>Будет снижаться при врожденной недостаточности комплемента (C<sub>1-6</sub>) или во время блокады комплемента</li> <li>Нормальное значение зависит от лабораторного теста</li> </ul> <p>Рекомендуемый целевой уровень во время терапевтической блокады комплемента</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;10% от нормального</li> </ul>
AH <sub>50</sub> (гемолитическая активность альтернативного пути)	<p>Описание</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Показатель общей активности альтернативного и терминального путей активации комплемента</li> <li>Определяет функциональную способность компонентов альтернативного или терминального путей активации комплемента лизировать 50% эритроцитов кролика в Mg<sup>2+</sup>-ЭГТК-буфере</li> <li>Будет снижаться при врожденной недостаточности C<sub>3</sub>, факторов I, B, H и D, пропердина или во время блокады терминального комплемента</li> <li>Нормальное значение зависит от лабораторного теста</li> </ul> <p>Рекомендуемый целевой уровень во время терапевтической блокады комплемента</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;10% от нормального</li> </ul>
Минимальная концентрация экулизумаба в крови	<p>Описание</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Можно определять уровень свободного или связанного экулизумаба</li> <li>Метод на основе ИФА (ELISA) с использованием тромбоцитов, покрытых C<sub>5</sub>, сыворотки пациента и системы определения анти-человеческих IgG</li> <li>Не зависит от дефицита комплемента</li> </ul> <p>Рекомендуемая минимальная концентрация во время терапевтической блокады комплемента</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>50–100 мкг/мл</li> </ul>
Альтернативные тесты	<p>Следующие тесты находятся в стадии исследования (или ожидают повторения в других лабораториях) [62] и предназначены для контроля терапевтической блокады комплемента</p> <p>Свободный C<sub>5</sub></p> <p>In vitro человеческий микроваскулярный эндотелиальный тест [62]</p> <p>sC<sub>5b-9</sub> (также именуемый как sMAK и ТКК) может определяться у пациентов в ремиссии и не рекомендован для мониторинга</p>

Примечание. aГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; C<sub>3</sub> – компонент комплемента 3; C<sub>5</sub> – компонент комплемента 5; ЭГТК – этиленгликольтетрауксусная кислота; ИФА (ELISA) – твердофазный иммуноферментный анализ; sC<sub>5b-9</sub> – растворимый C<sub>5b-9</sub>; sMAK – растворимый мембраноатакующий комплекс; ТКК – терминальный каскад комплемента.

шением, но существует риск того, что задержка начала терапии экулизумабом может привести к субоптимальному терапевтическому эффекту.

Длительность лечения спорна, и на сегодняшний день не существует доказательств в пользу пожизненной терапии у всех пациентов с aГУС. Прерывание терапии плазмой или ингибиторами комплемента возможно по крайней мере у некоторых пациентов с aГУС. Консенсус установил минимальный период лечения, позволяющий добиться оптимальной степени восстановления почек без раннего рецидива (рис. 3). Проспективные исследования крайне необходимы, чтобы оценить факторы риска рецидива и определить как генетика, степень восстановления почек, возраст, наличие или отсутствие триггерных факторов, а также биомаркеры, связанные с активацией комплемента и/или повреждением эндотелия, могут повлиять на решение о сроках лечения.

Нет проспективных контролируемых исследований, определяющих критерии для прекращения терапии экулизумабом для пациентов с aГУС. Данная схема основана на мнении экспертов [111–

114]. Отмена может обсуждаться в каждом случае индивидуально у пациентов после по крайней мере 6–12 мес лечения и, как минимум, 3 мес нормализации (или стабилизации в случае сохраняющейся хронической болезни почек) функции почек. Более ранняя отмена (после 3 мес) может обсуждаться у пациентов (особенно детей) с патогенным вариантом MCP, если быстро достигнута ремиссия и восстановлена функция почек. У пациентов, которые получают диализ, лечение экулизумабом должно быть продолжено в течение, как минимум, 4–6 мес до полной отмены. При этом может быть полезна оценка фибротических изменений в почках при биопсии. Пациентам, которым была выполнена трансплантация, особенно тем, кто потерял предыдущий аллографт, отмена не рекомендована.

Экулизумаб повышает риск менингококковой инфекции [11]. Пациенты должны быть вакцинированы против менингококка, включая тип B; однако вакцинация не должна задерживать начало терапии экулизумабом. Антибиотикопрофилактика обязательна в течение первых 2 нед. Остается

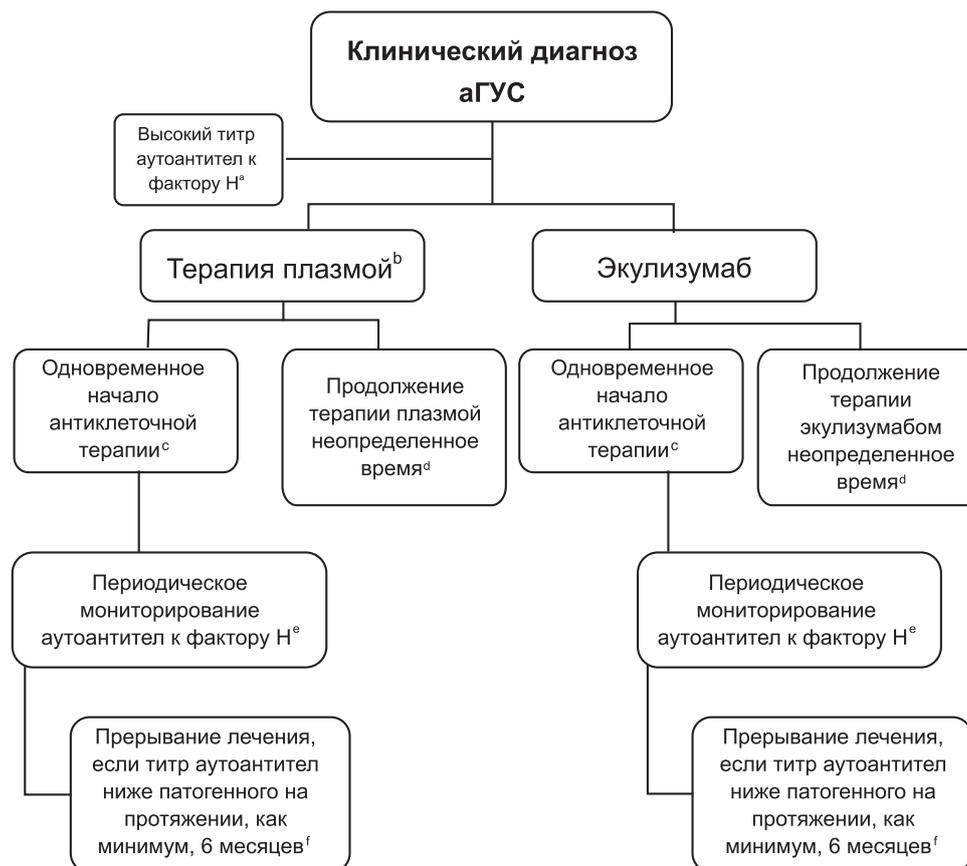


Рис. 2. Лечение аГУС, опосредованного аутоантителами к фактору Н комплемента.

Figure 2. Treatment of complement factor H autoantibody-mediated aHUS.

Не существует проспективного контролируемого исследования среди пациентов с аГУС, обусловленным антителами к фактору Н, в связи с этим предлагаемая тактика ведения основана на педиатрическом консенсусе.<sup>11</sup>

<sup>a</sup>Титр, отклоняющийся от нормы, зависит от лаборатории, в которой выполняется исследование. <sup>b</sup>Решение использовать терапию плазмой вместо экулизумаба будет основываться на возрасте пациента и местной обеспеченности медицинскими ресурсами. <sup>c</sup>Циклофосфамид, ритуксимаб или микофенолата мофетил. <sup>d</sup>Решение продолжать антикомплементную терапию неопределенное время не обосновано данными исследований. <sup>e</sup>Интервал может быть ежемесячным или ежеквартальным и основан на местных лабораторных ресурсах. <sup>f</sup>Эти рекомендации основаны на ограниченном ретроспективном анализе случаев [108–110].

спорным, является ли вакцинация эффективной у пациентов с острым повреждением почек, хронической болезнью почек и/или в период иммуносупрессии. Неизвестно, обладают ли антименингококковые антитела защитными свойствами в условиях блокады комплемента; по этой причине рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики на протяжении всего периода лечения и 2–3 мес после прекращения терапии.

Подтверждение повышенной активности комплемента [11, 31, 79, 81, 82] на фоне аГУС после внешнего воздействия дает основание предполагать клиническую пользу от блокады комплемента, особенно при тяжелых осложнениях [17, 77, 83]. Однако из-за отсутствия данных исследований ингибирование комплемента при этих формах аГУС остается спорным.

**Трансплантат.** Трансплантация почки должна быть отложена по крайней мере на 6 мес от начала диализа, потому что некоторое восстановле-

ние почечной функции может наблюдаться спустя несколько месяцев после начала терапии экулизумабом [82, 84]. Разрешение гематологических симптомов ТМА и экстраренальных проявлений является предварительным условием для трансплантации. Решение об использовании антикомплементной терапии во время трансплантации должно быть основано на оценке риска рецидива (табл. 4).

Трансплантация почки от живого родственного донора связана с риском рецидива у реципиента и риском развития болезни *de novo* у донора в случае, если донор является носителем аллеля повышенного риска [81]. Потенциальные доноры с доказанным нарушением альтернативного пути активации комплемента должны быть исключены. Если потенциальный живой родственный донор не несет патогенного варианта в гене комплемента и не имеет доказанного нарушения активации комплемента, донорство возможно [31].

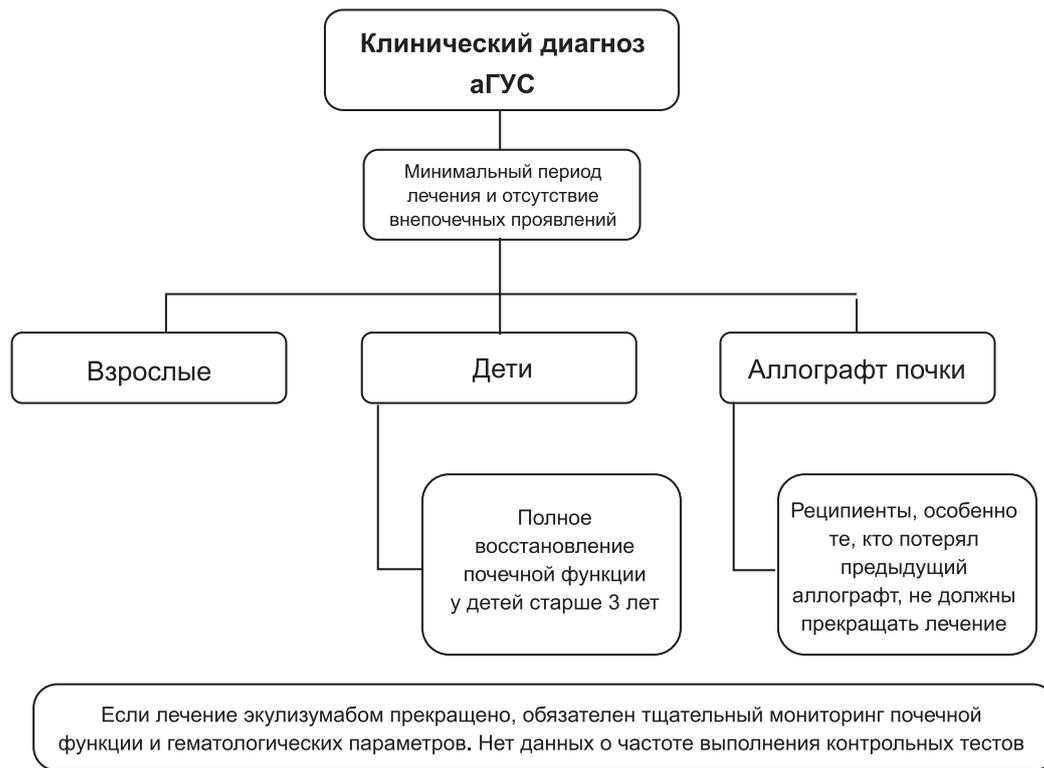


Рис. 3. Рекомендации по отмене лечения ингибиторами комплемента.  
 Figure 3. Recommendations for cessation of treatment with complement inhibitors.

Таблица 4 /Table 4

**Профилактика рецидива аГУС в аллографте, основанная на стратегии оценки риска<sup>а</sup>**  
**Prophylaxis against aHUS recurrence in allografts based on a risk-assessment strategy<sup>а</sup>**

Риск рецидива	Схема лечения
Высокий риск (50–100%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Предшествующий ранний рецидив</li> <li>• Патогенная мутация<sup>а</sup></li> <li>• Мутация с приобретением функции</li> </ul>	Профилактика экулизумабом <sup>б,с</sup> Примечание: Начать в день трансплантации в связи с возможностью тяжелого рецидива и ограниченного восстановления функции почечного трансплантата по сравнению с нативными почками
Средний риск <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет установленной мутации</li> <li>• Изолированные мутации CFI</li> <li>• Мутация генов комплемента неизвестного значения</li> <li>• Персистирующий низкий титр FH-аутоантител</li> </ul>	Профилактика экулизумабом или плазмаобменом <sup>д</sup>
Низкий риск (<10%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Изолированные мутации MCP</li> <li>• Постоянно отрицательный тест на FH-антитела</li> </ul>	Нет профилактики

Примечание. аГУС – атипичный гемолитико-уремический синдром; CFI – ген фактора комплемента I; FH – фактор H-комплемента; MCP – ген мембранного кофакторного белка.

<sup>а</sup> Необходим полный скрининг всех генов, связанных с аГУС. <sup>б</sup> Схемы профилактики основаны на местных протоколах; не существует данных исследований, подтверждающих преимущество одного протокола над другими. <sup>с</sup> Трансплантация печени может быть рассмотрена для реципиентов почечного трансплантата с гепатозависимыми нарушениями белков комплемента, при неконтролируемой активности болезни, несмотря на терапию экулизумабом, или при финансовом преимуществе относительно стоимости долгосрочного лечения экулизумабом. <sup>д</sup> Решение проводить или нет профилактику плазмаобменом или путем ингибирования комплемента остается на усмотрение врача.

Трансплантация печени остается одним из вариантов при нарушениях белков комплемента, обусловленных патологией печени, в частности для реципиентов почечного трансплантата с неконтролируемой активностью болезни, несмотря на терапию экулизумабом [8].

**С<sub>3</sub>ГП**

Было опубликовано только одно рандомизи-

рованное контролируемое исследование, где использовали стероиды как монотерапию при мезангиокапиллярном ГН [83]. Учитывая изменение в терминологии и понимании особенностей болезни, а также затрудняющий интерпретацию эффект стратификации в этом исследовании, результаты последнего ограничены к применению в отношении определения метода лечения С<sub>3</sub>ГП.

Таблица 5 /Table 5

**Рекомендуемый подход к лечению C<sub>3</sub>-гломерулопатии<sup>a</sup>**  
**Recommended treatment approach for C<sub>3</sub>G<sup>a</sup>**

Все пациенты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оптимальное артериальное давление (рекомендуемое артериальное давление ниже 90% нормы у детей и ≤ 120/80 мм рт. ст. у взрослых)             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Приоритетными препаратами являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецептора ангиотензина</li> </ul> </li> <li>• Оптимальное питание как для нормального роста детей, так и для поддержания нормальной массы тела у взрослых</li> <li>• Контроль липидного обмена</li> </ul>
Заболевание средней степени тяжести	<p>Описание.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Белок мочи более 500 мг/сут, несмотря на поддерживающую терапию или</li> <li>• Воспаление средней степени выраженности в почечном биоптате или</li> <li>• Недавнее повышение уровня креатинина сыворотки, указывающее на риск прогрессирования болезни</li> </ul> <p>Рекомендации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Преднизолон</li> <li>• Микофенолата мофетил</li> </ul>
Заболевание тяжелой степени	<p>Описание</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Белок мочи более 2000 мг/сут, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию или</li> <li>• Тяжелое воспаление, представленное эндо- или экстракапиллярной пролиферацией с или без формирования полулуний, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию или</li> <li>• Повышенный уровень креатинина сыворотки, указывающий на риск прогрессирования болезни в дебюте, несмотря на иммуносупрессивную или поддерживающую терапию</li> </ul> <p>Рекомендации</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пульс-терапия метилпреднизолоном так же, как другая антиклеточная иммуносупрессивная терапия, имеет ограниченный эффект при быстро прогрессирующей болезни</li> <li>• Недостаточно данных для рекомендации экулизумаба как препарата первой линии для лечения быстро прогрессирующей болезни</li> </ul>

<sup>a</sup> Основаны на единичных небольших проспективных исследованиях, описаниях случаев и мнении экспертов.

Ретроспективное исследование подтвердило эффективность микофенолата мофетила в изученной группе [86]. Здесь представлен многоуровневый подход к лечению, основанный главным образом на мнении экспертов, с ограниченным подтверждением в ретроспективных когортных исследованиях [87–103] (табл. 5). При отсутствии более конкретных данных мониторинг антикомплементной терапии должен быть аналогичен таковому при аГУС (см. табл. 3).

Нет специальных рекомендаций по терапии плазмой или ритуксимабом (анти-CD20 антитело). Участники конференции опубликовали данные, которые подтверждают эффективность терапии плазмой при C<sub>3</sub>ГП, индуцированной исключительно патогенным вариантом гена фактора H; однако этот подход, по всей видимости, эффективен только в отдельной подгруппе пациентов с C<sub>3</sub>ГП [77].

**Трансплантат.** Нет конкретных данных, на которых может быть основано решение о трансплантации при C<sub>3</sub>ГП. Рекомендации отражают мнение экспертов и ограниченные клинические случаи (дополнительная табл. 10). C<sub>3</sub>ГП рецидивирует в аллографте почки с высокой частотой, что ведет к потере трансплантата приблизительно у 50% пациентов.

#### Рекомендации по дальнейшему изучению

Мы считаем, что должен быть применен мультидисциплинарный подход для рекомендаций, описанных ниже. Он должен включать комбинацию патоморфологии, клинической картины, генетики и терапии с проспективным использованием шкал оценки, таких как шкала MEST для IgA-нефропатии [104].

#### Патология почек

**аГУС.** Сравнительное исследование биопсий от пациентов с документально подтвержденной злокачественной артериальной гипертензией и пациентов с документально подтвержденной патологией альтернативного пути активации комплемента необходимо для определения морфологических и/или иммунологических признаков, которые могут отличать эти патологии. Длительное наблюдение пациентов с признаками хронической микроангиопатии в биопсии, но без анамнеза острого начала, необходимо для определения связи с клиническими проявлениями, этиологией и исходом.

**C<sub>3</sub>ГП.** Всестороннее исследование необходимо для установления взаимосвязи морфологии с этиологией, течением болезни и ответом на тера-

пию, что должно быть достигнуто путем мульти-центрового сбора хорошо обработанных случаев, проанализированных группой почечных патологов по аналогии с Оксфордской классификацией IgA-нефропатии [105, 106]. Исследование должно включать: световую микроскопию с гистологическими маркерами активности и хронификации; ИФ, включающую исследование с окраской на C<sub>3</sub>-фрагмент и другие белки комплемента; ЭМ, включающую объективную оценку плотности, количества и локализации депозитов.

### Клинический фенотип и аГУС и C<sub>3</sub>ГП

Должна быть найдена единая позиция по вопросу терминологии, охватывающей ТМА и аГУС, когда будет доступно больше информации в отношении их патогенеза. Требуется проведение клинических исследований, чтобы: 1) установить, как биомаркеры комплемента коррелируют с текущим или угрожающим рецидивом аГУС и/или вовлечением в патологический процесс почек; 2) определить факторы риска рецидива аГУС после отмены антикомплементной терапии; 3) определить метод выбора антикомплементной терапии для аГУС; 4) оценить значение проксимальной (на уровне альтернативного пути) антикомплементной терапии при C<sub>3</sub>ГП и 5) установить, могут ли биомаркеры комплемента предсказать исход у пациентов с C<sub>3</sub>ГП.

### Генетические и приобретенные факторы болезни

Генетические исследования должны выполняться всем лицам с подозрением на первичный

аГУС, однако в случаях вторичного аГУС роль генетического исследования должна быть уточнена. Исключением является посттрансплантационный аГУС, развившийся *de novo*, и аГУС, ассоциированный с беременностью, оба из которых требуют генетического обследования. Для C<sub>3</sub>ГП, за исключением особых случаев, современных знаний недостаточно для установления надежной связи между фенотипом и генотипом. Требуется исчерпывающее генетическое обследование для заполнения этих пробелов. Воздействие приобретенных аутоантител, таких как C<sub>3</sub>Nef и FN-аутоантитела, должно быть прослежено в длительных исследованиях для определения их релевантности течению заболевания в контексте результатов всех других исследований комплемента и генетического скрининга. У пациентов с аГУС и C<sub>3</sub>ГП, у которых не выявлен ни генетический, ни приобретенный фактор болезни, следует предпринять целенаправленные действия для выявления триггеров болезни.

### Лечение и стратегии клинических исследований для аГУС и C<sub>3</sub>-гломерулопатии

Несмотря на заметные успехи в нашем понимании патологических механизмов, лежащих в основе развития C<sub>3</sub>ГП и аГУС, многое еще предстоит узнать о лечении. Так как экулизумаб изменил естественное течение аГУС, возникли противоречия в некоторых аспектах терапии. Режим дозирования и длительность лечения остаются спорными и должны быть досконально изучены.

Лечение C<sub>3</sub>ГП не вполне изучено. В отсутствие данных клинических исследований ретро-

Дополнительная таблица 10 / Supplementary table S10.

### Условия трансплантации при C<sub>3</sub>-гломерулопатии<sup>1</sup> Transplant considerations in C<sub>3</sub>G<sup>1</sup>

Риск рецидива	Условия
Время	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не рекомендована трансплантация в период острой почечной дисфункции</li> <li>• Не рекомендована трансплантация в период острого воспаления</li> <li>• Не существует данных, что какие-либо определенные нарушения в системе комплемента (например, высокий титр C<sub>3</sub>Nef, низкий C<sub>3</sub> или высокий растворимый C<sub>3b-9</sub>) предсказывают повышенный риск рецидива</li> </ul>
Выбор донора	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет специфических рекомендаций по выбору донора</li> <li>• Когда рассматривается живой донор, высокий риск рецидива должен быть сопоставлен с предполагаемым риском последствий ожидания трупного органа</li> </ul>
Снижение риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гистологический рецидив C<sub>3</sub>-гломерулопатии вплоть до 90%<sup>17,19</sup></li> <li>• Ограниченные данные свидетельствуют, что быстрая прогрессия до ТПН в нативных почках повышает риск рецидива<sup>17</sup></li> <li>• Не существует известных стратегий по снижению риска рецидива C<sub>3</sub>-гломерулопатии</li> <li>• В случае клинической картины рецидива должно быть быстро принято решение о лечении</li> <li>• При отсутствии клинических исследований использование антикомплементной терапии основано лишь на малом открытом исследовании и описанных случаях<sup>19</sup>; эффект систематической ошибки неизвестен</li> <li>• C<sub>3</sub>-гломерулопатия, ассоциированная с моноклональной гаммапатией, имеет высокую частоту рецидива<sup>18</sup></li> </ul>

<sup>1</sup>Основано на ограниченных ретроспективных когортных данных.

Примечание. C<sub>3</sub> – компонент комплемента 3; C<sub>3</sub>Nef – C<sub>3</sub>-нефритический фактор; ТПН – терминальная почечная недостаточность.

спективные наблюдения, описания случаев и мнения экспертов влияют на текущие подходы к лечению С<sub>3</sub>ГП. Разработка и исследование ингибиторов комплемента, как метода лечения при С<sub>3</sub>ГП, являются приоритетными. Участники конференции выяснили, что для отбора пациентов для клинических исследований необходим только один фенотипический параметр: ультраструктурные проявления БПД или С<sub>3</sub>ГП. Хотя данных, демонстрирующих, что ЭМ будет прогнозировать ответ на терапию текущими методами лечения, недостаточно, ограниченные ретроспективные исследования подтверждают, что существует различие в почечной выживаемости между 2 группами [17].

Несмотря на то, что стратификация, основанная на  $sC_{5b-9}$ , кажется привлекательной [88], особенно когда рассматривается терапевтическая блокада терминального комплемента, недостаточно данных, поддерживающих надежность этого теста как достоверного маркера болезни. Также недостаточно доказательств, подтверждающих стратификацию в зависимости от окрашивания на  $C_{5b-9}$  в биоптате почки. Участники конференции полагали, что было достаточно оснований для исключения пациентов с другой гломерулярной патологией из исследований по С<sub>3</sub>ГП, например, если пациенты были стабильны на предшествующей поддерживающей терапии или иммуносупрессии спустя 3 мес, имели быструю прогрессию заболевания или более чем 25% склероза в нефробиопсии.

### Заключение

В этой статье мы документируем материалы конференции KDIGO, посвященной спорным вопросам по ведению аГУС и С<sub>3</sub>ГП. Мы внесли рекомендации, касающиеся диагностики и лечения пациентов с этими двумя болезнями, основанные на текущем мнении экспертов и их практическом опыте. В дополнение мы выявили пробелы в знаниях и предложили направления для будущих исследований. В то время как пробелы в знаниях существуют в отношении обеих болезней, очевидно, что доказательная база по ведению пациентов с С<sub>3</sub>ГП отстает от таковой для аГУС, и разрешение этого несоответствия должно быть в приоритете. Хотя мы представили эти 2 болезни как различные, вероятно, имеется существенный перекрест не только в патогенезе, но также и в клинической картине, и у некоторых пациентов могут быть выявлены признаки обеих болезней. Это не стоит оставлять без внимания.

### DISCLOSURE

THJG declared that his employer (Newcastle University) has received consultancy fees on his behalf from Akari Therapeutics and Alexion. HTC declared having received consultancy fees from Achillion and speaker honoraria from Alexion. FF declared having received consultancy fees and speaker honoraria from Alexion. VFB declared having received consultancy fees from Alexion. DK declared having equity ownership/stock options on Gyroscope Therapeutics and received research support from Fight for Sight, Kidney Research UK, Macular Society, Medical Research Council, Northern Counties Kidney Research Fund, and Wellcome Trust. CMN declared having received consultancy fees from Achillion and royalties from UpToDate. MN declared having received consultancy fees from Alexion and Novartis. MCP declared having received consultancy fees from Achillion and research support from Alexion. SRdC declared having received speaker honoraria from Alexion. LTR declared having received research support from CSL Behring. All the other authors declared no competing interests. The conference was sponsored by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) and supported in part by unrestricted educational grants from Achillion Pharmaceuticals, Akari Therapeutics, Alexion Pharmaceuticals, and Omeros

### Конфликт интересов

THJG декларирует, что его работодатель (Университет Ньюкасла) получил гонорар от Akari Therapeutics и Alexion за предоставленные им консультационные услуги.

HTC заявил, что получил гонорар за консультационные услуги от Achillion и денежное вознаграждение спикера от Alexion.

FF сообщил, что получил денежное вознаграждение докладчика и за консультационные услуги от Alexion. VFB заявил, что получил гонорар за консультационные услуги от Alexion.

DK сообщил, что имеет долевою собственность на покупку акций в Gyroscope Therapeutics и получает исследовательскую поддержку от Fight for Sight, Kidney Research UK, Macular Society, Medical Research Council, Northern Counties Kidney Research Fund, и Wellcome Trust.

CMN заявил, что получил гонорар за консультационные услуги от Alexion и лицензионное вознаграждение от UpToDate.

MN заявил, что получил гонорар за консультационные услуги от Alexion и Novartis.

MCP сообщил, что получил гонорар за консультационные услуги от Achillion и исследовательскую поддержку от Alexion.

SRdC заявил, что получил гонорар спикера от Alexion.

LTR сообщил, что получил исследовательскую поддержку от CSL Behring. Все другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Конференция была спонсирована Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) и отчасти имела поддержку в виде неограниченного гранта на обучение от Achillion Pharmaceuticals, Akari Therapeutics, Alexion Pharmaceuticals и Omeros.

## Дополнение

## Другие участники конференции

## APPENDIX

## Other Conference Participants

Charlie E. Alpers, USA; Gerald B. Appel, USA; Gianluigi Ardissino, Italy; Gema Ariceta, Spain; Mustafa Arici, Turkey; Arvind Bagga, India; Ingeborg M. Bajema, The Netherlands; Miguel Blasco, Spain; Linda Burke, USA; Thomas D. Cairns, UK; Mireya Carratala, Spain; Vivette D. D'Agati, USA; Mohamed R. Daha, The Netherlands; An S. De Vriese, Belgium; Marie-Agnès Dragon-Durey, France; Agnes B. Fogo, USA; Miriam Galbusera, Italy; Daniel P. Gale, UK; Hermann Haller, Germany; Sally Johnson, UK; Mihály Józsi, Hungary; Diana Karpman, Sweden; Lynne Lanning, USA; Moglie Le Quintrec, France; Christoph Licht, Canada; Chantal Loirat, France; Francisco Monfort, Spain; B. Paul Morgan, UK; Laure-Hélène Noël, France; Michelle M. O'Shaughnessy, USA; Marion Rabant, France; Eric Rondeau, France; Piero Ruggenenti, Italy; Neil S. Sheerin, UK; Jenna Smith, USA; Fabrizio Spoletti, Italy; Joshua M. Thurman, USA; Nicole C.A.J. van de Kar, The Netherlands; Marina Vivarelli, Italy; Peter F. Zipfel, Germany

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M et al. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2239–2247. doi: 10.1681/ASN.2014050429
2. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089. doi:10.1038/ki.2013.377
3. Hou J, Markowitz GS, Bombback AS et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney Int* 2014; 85: 450–456. doi: 10.1038/ki.2013.340
4. Larsen CP, Ambuzs JM, Bonsib SM et al. Membranous-like glomerulopathy with masked IgG kappa deposits. *Kidney Int* 2014; 86: 154–161. doi: 10.1038/ki.2013.548
5. Larsen CP, Messias NC, Walker PD et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. *Kidney Int* 2015; 88: 867–873. doi: 10.1038/ki.2015.195
6. Cook HT. C4d staining in the diagnosis of C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2609–2611. doi: 10.1681/ASN.2015040433
7. Sethi S, Nasr SH, De Vriese AS et al. C4d as a diagnostic tool in proliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2852–2859. doi: 10.1681/ASN.2014040406
8. West CD, Witte DP, McAdams AJ. Composition of nephritic factor-generated glomerular deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type 2. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1120–1130. doi: -
9. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y et al. C3 glomerulonephritis: clinicopathological findings, complement abnormalities, glomerular proteomic profile, treatment, and follow-up. *Kidney Int* 2012; 82: 465–473. doi: 10.1038/ki.2012.212
10. Sethi S, Gamez JD, Vrana JA et al. Glomeruli of Dense Deposit Disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int* 2009; 75: 952–960. doi: 10.1038/ki.2008.657
11. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
12. Caprioli J, Noris M, Brioschi S et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108: 1267–1279. doi: 10.1182/blood-2005-10-007252
13. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin Nephrol* 2013; 33: 508–530. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.003
14. Sansbury FH, Cordell HJ, Bingham C et al. Factors determining penetrance in familial atypical haemolytic uremic syndrome. *J Med Genet* 2014; 51: 756–764. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102498
15. Bresin E, Rurali E, Caprioli J et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 475–486. doi: 10.1681/ASN.2012090884
16. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035–1050. doi: 10.1681/ASN.2004100861
17. Servais A, Noel LH, Roumenina LT et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. *Kidney Int* 2012; 82: 454–464. doi: 10.1038/ki.2012.63
18. Fervenza FC, Smith RJ, Sethi S. Association of a novel complement factor H mutation with severe crescentic and necrotizing glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 126–132. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.007
19. Sandhu G, Bansal A, Ranade A et al. C3 glomerulopathy masquerading as acute postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 1039–1043. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.04.032
20. Vernon KA, Goicoechea de Jorge E, Hall AE et al. Acute presentation and persistent glomerulonephritis following streptococcal infection in a patient with heterozygous complement factor H-related protein 5 deficiency. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 121–125. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.329
21. Yu Y, Triebwasser MP, Wong EK et al. Whole-exome sequencing identifies rare, functional CFH variants in families with macular degeneration. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 5283–5293. doi: 10.1093/hmg/ddu226
22. Kavanagh D, Yu Y, Schramm EC et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result in reduced serum factor I levels. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 3861–3870. doi: 10.1093/hmg/ddv091
23. Recalde S, Tortajada A, Subias M et al. Molecular Basis of Factor HR1210C Association with Ocular and Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1305–1311. doi: 10.1681/ASN.2015050580
24. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 18–34. doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59
25. Dalvin LA, Fervenza FC, Sethi S, Pulido JS. Shedding light on fundus drusen associated with membranoproliferative glomerulonephritis: breaking stereotypes of types I, II, and III. *Retin Cases Brief Rep* 2016; 10: 72–78. doi: 10.1097/ICB.000000000000164
26. Duvall-Young J, MacDonald MK, McKechnie NM. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 297–302. doi: -
27. Mathieson PW, Wurzner R, Oliveria DB et al. Complement-mediated adipocyte lysis by nephritic factor sera. *J Exp Med* 1993; 177: 1827–1831. doi: -
28. Fritsche LG, Chen W, Schu M et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013; 45: 433–439. doi: 10.1038/ng.2578
29. Gerber A, Karch H, Allerberger F et al. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493–500. doi: 10.1086/341940
30. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int* 2016; 89: 278–288. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.003
31. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 643–657. doi: 10.1038/nneph.2012.214
32. Bu F, Borsa NG, Jones MB et al. High-Throughput ge-

netic testing for thrombotic microangiopathies and C3 glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1245–1253. doi: 10.1681/ASN.2015040385

33. de Cordoba SR. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. *Immunobiology* 2016; 221: 709–714. doi: 10.1016/j.imbio.2015.05.015

34. Noris M, Brioschi S, Caprioli J et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362: 1542–1547. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14742-3

35. Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12966–12971. doi: 10.1073/pnas.2135497100

36. Ault BH, Schmidt BZ, Fowler NL et al. Human factor H deficiency. Mutations in framework cysteine residues and block in H protein secretion and intracellular catabolism. *J Biol Chem* 1997; 272: 25168–25175. doi: -

37. Levy M, Halbwachs-Mecarelli L, Gubler MC et al. H deficiency in two brothers with atypical dense intramembranous deposit disease. *Kidney Int* 1986; 30: 949–956. doi: -

38. Martinez-Barricarte R, Heurich M, Valdes-Canedo F et al. Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation. *J Clin Invest* 2010; 120: 3702–3712. doi: 10.1172/JCI43343

39. Montes T, Goicoechea de Jorge E, Ramos R et al. Genetic deficiency of complement factor H in a patient with age-related macular degeneration and membranoproliferative glomerulonephritis. *Mol Immunol* 2008; 45: 2897–2904. doi: 10.1016/j.molimm.2008.01.027

40. Schejbel L, Schmidt IM, Kirchhoff M et al. Complement factor H deficiency and endocapillary glomerulonephritis due to paternal isodisomy and a novel factor H mutation. *Genes Immun* 2011; 12:90–99. doi: 10.1038/gene.2010.63

41. Abarrategui-Garrido C, Martinez-Barricarte R, Lopez-Trascasa M et al. Characterization of complement factor H-related (CFHR) proteins in plasma reveals novel genetic variations of CFHR1 associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114:4261–4271. doi: 10.1182/blood-2009-05-223834

42. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:345–357. doi: 10.1056/NEJMoa0810739

43. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 554–562. doi: 10.2215/CJN.04760512

44. Lemaire M, Fremeaux-Bacchi V, Schaefer F et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45: 531–536. doi: 10.1038/ng.2590

45. Maga TK, Nishimura CJ, Weaver AE et al. Mutations in alternative pathway complement proteins in American patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Hum Mutat* 2010; 31: E1445–E1460. doi: 10.1002/humu.21256

46. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676–1687. doi: 10.1056/NEJMra0902814

47. Esparza-Gordillo J, Goicoechea de Jorge E, Buil A et al. Predisposition to atypical hemolytic uremic syndrome involves the concurrence of different susceptibility alleles in the regulators of complement activation gene cluster in 1q32. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 703–712. doi: 10.1093/hmg/ddi066

48. Challis RC, Araujo GS, Wong EK et al. A de novo deletion in the regulators of complement activation cluster producing a hybrid complement factor H/complement factor H-related 3 gene in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1617–1624. doi: 10.1681/ASN.2015010100

49. Chen Q, Wiesener M, Eberhardt HU et al. Complement factor H-related hybrid protein deregulates complement in dense deposit disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 145–155. doi: 10.1172/JCI71866

50. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet* 2010; 376: 794–801. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60670-8

51. Tortajada A, Yebenes H, Abarrategui-Garrido C et al. C3 glomerulopathy-associated CFHR1 mutation alters FHR oligomerization and complement regulation. *J Clin Invest* 2013; 123: 2434–2446. doi: 10.1172/JCI68280

52. Valoti E, Alberti M, Tortajada A et al. A novel atypical hemolytic uremic syndrome-associated hybrid CFHR1/CFH gene encoding a fusion protein that antagonizes factor H-dependent complement regulation. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 209–219. doi: 10.1681/ASN.2013121339

53. Venables JP, Strain L, Routledge D et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 2006; 3: e431. doi: 10.1371/journal.pmed.0030431

54. Athanasiou Y, Voskarides K, Gale DP et al. Familial C3 glomerulopathy associated with CFHR5 mutations: clinical characteristics of 91 patients in 16 pedigrees. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1436–1446. doi: 10.2215/CJN.09541010

55. Chauvet S, Roumenina LT, Bruneau S et al. A familial C3GN secondary to defective C3 regulation by complement receptor 1 and factor H. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1665–1677. doi: 10.1681/ASN.2015040348

56. Noris M, Remuzzi G. Managing and preventing atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 704–712. doi: 10.1097/MNH.0b013e328365b3fe

57. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30

58. Frimat M, Tabarin F, Dimitrov JD et al. Complement activation by heme as a secondary hit for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2013; 122: 282–292. doi: 10.1182/blood-2013-03-489245

59. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 240–245. doi: 10.1073/pnas.0603420103

60. Manuelian T, Hellwege J, Meri S et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest* 2003; 111: 1181–1190. doi: 10.1172/JCI16651

61. Marinozzi MC, Vergoz L, Rybkina T et al. Complement factor B mutations in atypical hemolytic uremic syndrome—disease-relevant or benign? *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2053–2065. doi: 10.1681/ASN.2013070796

62. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. *Blood* 2014; 124: 1715–1726. doi: 10.1182/blood-2014-02-558296

63. Perez-Caballero D, Gonzalez-Rubio C, Gallardo ME et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 478–484. doi: 10.1086/318201

64. Roumenina LT, Jablonski M, Hue C et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2009; 114: 2837–2845. doi: 10.1182/blood-2009-01-197640

65. Sanchez-Corral P, Perez-Caballero D, Huarte O et al. Structural and functional characterization of factor H mutations associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1285–1295. doi: 10.1086/344515

66. Schramm EC, Roumenina LT, Rybkina T et al. Mapping interactions between complement C3 and regulators using mutations in atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2015; 125: 2359–2369. doi: 10.1182/blood-2014-10-609073

67. Stahl AL, Vaziri-Sani F, Heinen S et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood*

2008; 111: 5307–5315. doi: 10.1182/blood-2007-08-106153

68. Bernabeu-Herrero ME, Jimenez-Alcazar M, Anter J et al. Complement factor H, FHR-3 and FHR-1 variants associate in an extended haplotype conferring increased risk of atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2015; 67: 276–286. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.021

69. Caprioli J, Castelletti F, Bucchioni S et al. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3385–3395. doi: 10.1093/hmg/ddg363

70. Harris CL, Heurich M, Rodriguez de Cordoba S et al. The complotype: dictating risk for inflammation and infection. *Trends Immunol* 2012; 33: 513–521. doi: 10.1016/j.it.2012.06.001

71. Pickering MC, de Jorge EG, Martinez-Barricarte R et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med* 2007; 204: 1249–1256. doi: 10.1084/jem.20070301

72. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310

73. Sanchez Chinchilla D, Pinto S, Hoppe B et al. Complement mutations in diacylglycerol kinase-epsilon-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 1611–1619. doi: 10.2215/CJN.01640214

74. Abrera-Abeleda MA, Nishimura C, Frees K et al. Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1551–1559. doi: 10.1681/ASN.2010080795

75. Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 717–725. doi: 10.1093/ndt/gfu317

76. Goicoechea de Jorge E, Caesar JJ, Malik TH et al. Dimerization of complement factor H-related proteins modulates complement activation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 4685–4690. doi: 10.1073/pnas.1219260110

77. Licht C, Heinen S, Jozsi M et al. Deletion of Lys224 in regulatory domain 4 of Factor H reveals a novel pathomechanism for dense deposit disease (MPGN II). *Kidney Int* 2006; 70: 42–50. doi: 10.1038/sj.ki.5000269

78. Wong EK, Anderson HE, Herbert AP et al. Characterization of a factor H mutation that perturbs the alternative pathway of complement in a family with membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2425–2433. doi: 10.1681/ASN.2013070732

79. Legendre CM, Licht C, Muus P et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169–2181. doi: 10.1056/NEJMoa1208981

80. Mannucci PM, Cugno M. The complex differential diagnosis between thrombotic thrombocytopenic purpura and the atypical hemolytic uremic syndrome: Laboratory weapons and their impact on treatment choice and monitoring. *Thromb Res* 2015; 136: 851–854. doi: 10.1016/j.thromres.2015.09.007

81. Donne RL, Abbs I, Barany P et al. Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent de novo disease in the donor. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: E22. doi: 10.1053/ajkd.2002.36938

82. Povey H, Vundru R, Junglee N et al. Renal recovery with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome following prolonged dialysis. *Clin Nephrol* 2014; 82: 326–331. doi: 10.5414/CN107958

83. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN et al. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone—a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 123–130. doi: –

84. Licht C, Greenbaum LA, Muus P et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061–1073. doi: 10.1016/j.kidint.2015.03.022

85. Coppo R, Bonaudo R, Peruzzi RL et al. Liver transplantation for aHUS: still needed in the eculizumab era? *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 759–768. doi: 10.1038/ki.2014.423

86. Rabasco C, Caverio T, Roman E et al. Effectiveness of

mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015; 88: 1153–1160. doi: 10.1038/ki.2015.227

87. Besbas N, Gulhan B, Gucer S et al. A novel CFHR5 mutation associated with C3 glomerulonephritis in a Turkish girl. *J Nephrol* 2014; 27: 457–460. doi: 10.1007/s40620-013-0008-1

88. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 748–756. doi: 10.2215/CJN.12901211

89. Bonucchi D, Leonelli M, Damiano F et al. [Post-transplant recurrence of glomerulonephritis: a complex clinical case]. *G Ital Nefrol* 2010; 27 Suppl 52:S82–S84. doi: –

90. Daina E, Noris M, Remuzzi G. Eculizumab in a patient with dense deposit disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 1161–1163. doi: 10.1056/NEJMc1112273

91. Garnier AS, Augusto JF, Pellier I et al. Successful long-term outcome of kidney transplantation in a patient with X-linked thrombocytopenia: 9-year follow-up. *Transplantation* 2014; 98: e57–e58. doi: 10.1097/TP.0000000000000338

92. Gurkan S, Fyfe B, Weiss L et al. Eculizumab and recurrent C3 glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1975–1981. doi: 10.1007/s00467-013-2503-y

93. Herlitz LC, Bomback AS, Markowitz GS et al. Pathology after eculizumab in dense deposit disease and C3 GN. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1229–1237. doi: 10.1681/ASN.2011121186

94. Inman M, Prater G, Fatima H et al. Eculizumab-induced reversal of dialysis-dependent kidney failure from C3 glomerulonephritis. *Clin Kidney J* 2015; 8: 445–448. doi: 10.1093/ckj/sfv044

95. Kerns E, Rozansky D, Troxell ML. Evolution of immunoglobulin deposition in C3-dominant membranoproliferative glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 2227–2231. doi: 10.1007/s00467-013-2565-x

96. Le Quintrec M, Lionet A, Kandel C et al. Eculizumab for treatment of rapidly progressive C3 glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 484–489. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.025

97. McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE. Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies. *Am J Transplant* 2012; 12: 1046–1051. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03923.x

98. Oosterveld MJ, Garrelfs MR, Hoppe B et al. Eculizumab in pediatric Dense Deposit Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1773–1782. doi: 10.2215/CJN.01360215

99. Ozkaya O, Nalcacioglu H, Tekcan D et al. Eculizumab therapy in a patient with dense-deposit disease associated with partial lipodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1283–1287. doi: 10.1007/s00467-013-2748-5

100. Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M et al. Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1165–1166. doi: 10.1056/NEJMc1106619

101. Rousset-Rouviere C, Cailliez M, Garaix F et al. Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1107–1111. doi: 10.1007/s00467-013-2711-5

102. Sanchez-Moreno A, De la Cerda F, Cabrera R et al. Eculizumab in dense deposit disease after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2055–2059. doi: 10.1007/s00467-014-2839-y

103. Vivarelli M, Pasini A, Emma F. Eculizumab for the treatment of dense deposit disease. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1163–1165. doi: 10.1056/NEJMc1111953

104. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016;89: 167–175. doi: 10.1038/ki.2015.322

105. Cattran DC, Coppo R, Cook HT et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534–545. doi: 10.1038/ki.2009.243

106. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76: 546–556. doi: 10.1038/ki.2009.168

107. Amornsiripanitch N, Hong S, Campa MJ et al. Complement factor H autoantibodies are associated with early stage NSCLC. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3226–3231. doi: 10.1158/1078-

0432.CCR-10-0321

108. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A et al. Clinical features of antifactor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2180–2187. doi: 10.1681/ASN.2010030315

109. Khandelwal P, Gupta A, Sinha A et al. Effect of plasma exchange and immunosuppressive medications on antibody titers and outcome in anti-complement factor H antibody-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 451–457. doi: 10.1007/s00467-014-2948-7

110. Sinha A, Gulati A, Saini S et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014; 85: 1151–1160. doi: 10.1038/ki.2013.373

111. Sheerin NS, Kavanagh D, Goodship TH et al. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome—the first year's experience. *QJM* 2016; 109: 27–33. doi: 10.1093/qjmed/hcv082

112. Wetzels JF, van de Kar NC. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 342. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.04.039

113. Ardissino G, Possenti I, Tel F et al. Discontinuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 172–173. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.010

114. Ardissino G, Testa S, Possenti I et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 633–637. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.434

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК  
ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ТАБЛИЦ  
References for supplementary tables

1. Malina M, Gulati A, Bagga A et al. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2013; 131: e331–335. doi: 10.1542/peds.2012-0903

2. Ozel A, Caliskan U, Gucer S. Peripheral gangrene complicating hemolytic uremic syndrome in a child. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 465–467. doi: 10.1007/s00467-002-0973-4

3. Loirat C, Macher MA, Elmaleh-Berges M et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3421–3425. doi: 10.1093/ndt/gfq319

4. Vergouwen MD, Adriani KS, Roos YB et al. Proximal cerebral artery stenosis in a patient with hemolytic uremic syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: e34. doi: 10.3174/ajnr.A0965

5. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844–1859. doi: 10.2215/CJN.02210310

6. Sallee M, Daniel L, Piercecchi MD et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2028–2032. doi: 10.1093/ndt/gfq160

7. Larakeb A, Leroy S, Fremeaux-Bacchi V et al. Ocular involvement in hemolytic uremic syndrome due to factor H deficiency—are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1967–1970. doi: 10.1007/s00467-007-0540-0

8. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gouge N et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2539–2542. doi: 10.1007/s00467-010-1606-y

9. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392–2400. doi: 10.1681/ASN.2006080811

10. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M et al. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 707–710. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.027

11. Dalvin LA, Ferverza FC, Sethi S et al. Shedding Light on Fundus Drusen Associated with Membranoproliferative Glomerulonephritis: Breaking Stereotypes of Types I, II, and III. *Retin Cases Brief Rep* 2016; 10: 72–78. doi: 10.1097/ICB.000000000000164

12. Duvall-Young J, MacDonald MK, McKechnie NM. Fundus changes in (type II) mesangiocapillary glomerulonephritis simulating drusen: a histopathological report. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 297–302. doi: -

13. Misra A, Peethambaram A, Garg A. Clinical features and metabolic and autoimmune derangements in acquired partial lipodystrophy: report of 35 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 18–34. doi: 10.1097/01.md.0000111061.69212.59

14. Angioi A, Ferverza FC, Sethi S et al. Diagnosis of complement alternative pathway disorders. *Kidney Int* 2016; 89: 278–288. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.003

15. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK et al. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. *J Immunol* 1999; 163: 4590–4596. doi: -

16. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y et al. Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 977–982. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.06.021

17. Lu DF, Moon M, Lanning LD et al. Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 773–781. doi: 10.1007/s00467-011-2059-7

18. Zand L, Lorenz EC, Cosio FG et al. Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1110–1117. doi: 10.1681/ASN.2013070715

19. Bomback AS, Smith RJ, Barile GR et al. Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 748–756. doi: 10.2215/CJN.12901211

Статья публикуется с разрешения KDIGO

Авторы перевода: М.С. Храброва, Т.О. Мужежкая

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 28.02.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 28.02.2018

Accepted for publication: 22.05.2018

© А.Р.Волкова, О.Д.Дыгун, Б.Г.Лукичев, С.В.Дора, О.В.Галкина, 2018

УДК 616.61-036.12 : 616.441

Для цитирования: Волкова АР, Дыгун ОД, Лукичев БГ, Дора СВ, Галкина ОВ. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения. Нефрология 2018; 22 (4): 40–49

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49

For citation: Volkova AR, Dygun OD, Lukichev BG, Dora SV, Galkina OV. Thyroid dysfunction in patients with chronic kidney disease: the state of the problem and the ways of solving. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 40–49 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-40-49

*А.Р. Волкова<sup>1,\*</sup>, О.Д. Дыгун<sup>1</sup>, Б.Г. Лукичев<sup>2</sup>, С.В. Дора<sup>1</sup>, О.В. Галкина<sup>3</sup>*

## ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

<sup>1</sup>Кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, <sup>2</sup> кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, <sup>3</sup> лаборатория биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*A.R. Volkova<sup>1</sup>, O.D. Dygun<sup>1</sup>, B.G. Lukichev<sup>2</sup>, S.V. Dora<sup>1</sup>, O.V. Galkina<sup>3</sup>*

## THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE STATE OF THE PROBLEM AND THE WAYS OF SOLVING

<sup>1</sup>Department of the Faculty therapy First Pavlov St. Petersburg State Medical University, <sup>2</sup>Department of Propaedeutics of Internal Diseases First Pavlov St. Petersburg State Medical University, <sup>3</sup>Laboratory of biochemical homeostasis of the Nephrology Scientific Research Institute First Pavlov St. Petersburg State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

Нарушение функционального состояния щитовидной железы часто выявляется у больных различных профилей. Особенностью пациентов с патологией почек является более высокая встречаемость различных нарушений функции щитовидной железы, особенно гипотиреоза. Известно, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) нарушено выведение йода из организма, так как в норме 90% йода выводится с мочой. Накопление высоких концентраций неорганического йода приводит к формированию эффекта Вольфа–Чайкова: подавлению органификации йода в щитовидной железе и нарушению синтеза гормонов щитовидной железы. Нарушается также периферический метаболизм тиреоидных гормонов, а именно, подавляется активность дейодиназы I типа и угнетается периферическая конверсия T4 в T3 (так называемый синдром низкого T3). Поэтому у больных с ХБП часто выявляют гипотиреоз, и происхождение гипотиреоза не всегда связано с исходом аутоиммунного тиреоидита. В статье представлен обзор большого количества популяционных исследований по изучению дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП, а также данные экспериментальных работ, уточняющие патогенетические механизмы дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП. Лечебная тактика до сих пор не регламентирована. Однако в ряде исследований заместительная терапия тиреоидными гормонами у больных с ХБП имела некоторые преимущества.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, хроническая болезнь почек, гипотиреоз, тиреотропный гормон гипофиза, скорость клубочковой фильтрации

### ABSTRACT

Disturbance of the thyroid function is often detected in patients with different profiles. A special feature of patients with chronic kidney disease is the higher incidence of various thyroid function disturbances, especially hypothyroidism. It is known that in patients with chronic kidney disease (CKD) iodine excretion from the body is violated, since normally 90% of iodine is excreted in urine. Accumulation of high concentrations of inorganic iodine leads to the formation of the Wolf-Chaikoff effect: suppression of iodine organization in the thyroid gland and disruption of the thyroid hormones synthesis. Peripheral metabolism of thyroid hormones is also disturbed, namely, deiodinase type I activity is suppressed and peripheral conversion of T4 into T3 is inhibited (so-called low T3 syndrome). Therefore, patients with CKD are often diagnosed with hypothyroidism, and the origin of hypothyroidism is not always associated with the outcome of autoimmune thyroiditis. The article presents an overview of a large number of population studies of thyroid gland dysfunction in patients with CKD, as well as experimental data specifying the pathogenetic mechanisms of thyroid dysfunction in patients with CKD. Therapeutic tactics are still not regulated. However, in a number of studies, replacement therapy with thyroid hormones in patients with CKD had some advantages.

**Keywords:** thyroid gland, chronic kidney disease, hypothyroidism, pituitary thyroid-stimulating hormone, glomerular filtration rate

\*Волкова А.Р. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7 921-334-29-63, E-mail: volkovaa@mail.ru

В последние десятилетия активно изучается функциональное состояние щитовидной железы у больных различных профилей. Известно, что тиреоидные гормоны регулируют состояние всех органов и систем в организме человека, прежде всего процессы роста, созревания и дифференцировки клеток. Хорошо изучены эффекты тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему [1]. Тиреоидные гормоны регулируют процессы систолического сокращения и диастолического расслабления сердечной мышцы, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), синтез структурных белков миокарда. Тиреоидные гормоны регулируют активность рецептора апоВ в гепатоцитах геномным и негеномным путем, опосредуя катаболизм атерогенных липопротеинов низкой плотности. В условиях гипотиреоза, как правило, выявляют атерогенную дислипидемию. Для гипотиреоза характерны гипергомоцистеинемия, периферическая инсулинорезистентность. Таким образом, снижение функциональной активности щитовидной железы, так называемый гипотиреоз, рассматривают в настоящее время как фактор сердечно-сосудистого риска. Известно, что у больных с ХБП также часто выявляется нарушение функционального состояния щитовидной железы, особенно различной степени выраженности гипотиреоз. Активно изучается вклад гипотиреоза в патогенетические механизмы формирования хронических болезней почек. В то же время, вопросы выявления заболеваний щитовидной железы у больных с ХБП не разработаны. Четкие рекомендации по лечебной тактике у больных с ХБП с нарушением функции щитовидной железы не представлены [2].

Распространенность гипотиреоза, особенно субклинического гипотиреоза (СГ), достаточно велика и может достигать 10–20% среди больных старшей возрастной группы. Следует отметить, что клинические симптомы гипотиреоза, как правило, неспецифичны, особенно у пожилых пациентов, и отсутствие каких-либо симптомов не исключает наличие гипотиреоза по лабораторным данным [3]. Поэтому в соответствии с существующими клиническими рекомендациями необходимо проводить скрининговое определение уровня ТТГ у всех больных с атерогенной дислипидемией, избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом 1 и 2 типа, ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. В то же время, вопросы скринингового определения функционального состояния щитовидной железы остаются недостаточно проработанными

[3], особенно у больных с ХБП. Большинство специалистов считают необходимым скрининговое определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) всем больным, обратившимся за помощью. В отечественной литературе какие-либо крупные когортные исследования по изучению функционального состояния щитовидной железы у больных с ХБП не представлены. Изучение распространенности дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП и формирование рекомендаций по лечению нарушений функции щитовидной железы у больных с ХБП представляются крайне важными [4, 5].

Распространенность гипотиреоза как явного, так и субклинического активно изучается при ХБП. В проспективном исследовании по изучению риска атеросклероза в США [6] было обследовано 15 792 человека из четырех штатов США. Определяли уровень ТТГ, свободные Т3 и Т4, антитела к ТПО и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) исходно и в динамике. Период последующего наблюдения составил 19,6 года. По результатам обследования 82% популяции находилось в состоянии эутиреоза. Гипотиреоз был выявлен у 6,5% обследованных, гипертиреоз – у 4,9% обследованных, АТ к ТПО были положительными у 13,7% обследованных. Средняя СКФ была 96,4 мл/мин, и 2% обследованных имели снижение почечной функции (СКФ <60 мл/мин). Снижение СКФ было ассоциировано с повышением уровня ТТГ (ОР 1,87, 95% ДИ 1,25–2,81;  $p=0,002$ ). Аналогичные результаты были получены в исследованиях NHANES III и the HUNT study [7,8].

По результатам изучения базы данных крупного госпиталя в Индии [9] было показано, что распространенность СГ и манифестного гипотиреоза среди недиализных больных с ХБП за период 2013–2015 гг. составила 10,84%. Средний возраст больных был  $55,88 \pm 12,85$  и  $55,16 \pm 14,25$  лет для СГ и манифестного гипотиреоза соответственно. Известно, что частота гипотиреоза и ХБП коррелирует с возрастом и чаще выявляется у пожилых больных. Однако в представленном исследовании показано, что взаимосвязь между снижением функциональной активности щитовидной железы и снижением СКФ не зависела от пола и возраста больных. Выявление гипотиреоза в популяции, как правило, ассоциируется с женским полом и старшим возрастом, так как основной причиной гипотиреоза в йодобеспеченной популяции является исход аутоиммунного тиреоидита. В условиях ХБП и сниженной СКФ механизмы формирования гипотиреоза чаще всего другие (эффект

Вольфа–Чайкова, системный ацидоз, нарушение периферической конверсии Т4 в Т3). Частота гипотиреоза увеличивалась по мере прогрессирования ХБП. Так, в группе больных с СКФ $\geq$ 30 мл/мин частота гипотиреоза составила 32,68%, а в группе больных с СКФ $<$ 30 мл/мин – 66,32%.

В исследовании J.C. Lo и соавт. [10] также была показана высокая распространенность субклинического гипотиреоза (23,1%) у больных ХБП с СКФ $<$ 30 мл/мин. В исследовании M. Chopchoi и соавт. [11] распространенность гипотиреоза у больных с ХБП, не получающих диализ, была 18–20%.

Исследование пациентов старческого возраста (85 лет и старше) выявило зависимость между повышением уровня ТТГ и снижением уровня СКФ среди жителей города Лейден (Нидерланды) [12]. У больных с манифестным гипотиреозом (7,2% обследованных) и СГ (6,3% обследованных) СКФ была 53,7 и 55,7 мл/мин соответственно. В состоянии эутиреоза СКФ была 59,7 мл/мин ( $p=0,02$ ). Дальнейшее проспективное наблюдение в течение 5 лет не подтвердило исходных закономерностей.

Данные проспективных наблюдений достаточно противоречивы. Так, известное Роттердамское исследование не выявило взаимосвязи между гипотиреозом и прогрессированием ХБП [13]. Исходно обследовано 5103 пациента (средний возраст 63,6 года). Повышение уровня ТТГ ассоциировано со снижением СКФ и было независимым фактором риска ХБП. Период последующего наблюдения составил 8,1 года. По результатам проспективного наблюдения было показано, что снижение функциональной активности щитовидной железы не ухудшало течение ХБП.

Учеными США было представлено исследование по изучению функционального состояния щитовидной железы и смертности у больных национального центра перитонеального диализа [14]. Исходно среди 1484 обследованных больных частота гипертиреоза и гипотиреоза составила 7 и 18% соответственно. Длительность последующего наблюдения составила 5 лет. Как низкий ТТГ (ТТГ $\leq$ 0,1 мМЕ/л), так и высокий ТТГ (ТТГ $\geq$ 5 мМЕ/л) были ассоциированы с увеличением смертности больных с ХБП, находящихся на перитонеальном диализе.

Еще одно крупное когортное исследование по изучению функционального состояния щитовидной железы было представлено учеными США [15]. Было обследовано 461 607 ветеранов с различными стадиями ХБП (от 3 до 5). Всем участни-

кам исследования проводили измерение сывороточного креатинина и ТТГ в определенные отрезки времени с октября 2004 г. по сентябрь 2006 г. Функция почек определялась по расчету СКФ в соответствии с формулой СКД-ЕРІ. Гипотиреозом считали повышение уровня ТТГ $>$ 5,0 мМЕ/л и/или заместительную терапию тиреоидными гормонами. Ассоциацию между СКФ и сывороточным ТТГ рассчитывали с помощью линейной регрессии. По результатам исследования исходно 68,9, 25,5, 25,3 и 0,3% больных имели 3А, 3Б, 4 и 5 стадию ХБП, соответственно. На каждые 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> снижения СКФ риск гипотиреоза увеличивался на 18% (ОР 1,18, 95% ДИ 1,17–1,20;  $p<0,001$ ). Было показано, что снижение СКФ на 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> было ассоциировано с увеличением ТТГ на 0,11 мМЕ/л (95% ДИ 0,10–0,11,  $p<0,001$ ). Таким образом, в крупном когортном исследовании в США было показано, что у больных с различной степенью ХБП имеется обратная зависимость между СКФ и риском гипотиреоза.

Ретроспективное когортное исследование по изучению дисфункции щитовидной железы у больных с ХБП было предпринято японскими учеными по результатам анализа базы данных Департамента здоровья (г. Тайпей) [16]. В исследование включено 41 454 пациента старше 65 лет. Уровень ТТГ был ранжирован следующим образом: гипертиреоз – ТТГ  $<$ 0,1 мМЕ/л, эутиреоз – ТТГ 0,1–5,0 мМЕ/л, гипотиреозом считали повышение ТТГ выше 5,0 мМЕ/л. Период последующего наблюдения составил 5 лет. Высокий уровень ТТГ был ассоциирован с развитием ХБП в последующем. Пациенты с субклиническим гипотиреозом и манифестным гипотиреозом имели увеличение риска развития ХБП в последующем: (ОР=1,15, 95% ДИ 1,05–1,26) и (ОР=1,27, 95% ДИ 1,04–1,55), соответственно. Далее было проведено ретроспективное когортное исследование по изучению взаимосвязи между уровнем ТТГ и смертностью от всех причин у больных с ХБП [17]. В исследование было включено 23 786 больных с ХБП старше 65 лет в г. Тайпей (Япония). Ретроспективный анализ базы данных лечебных учреждений г. Тайпей проводился с 2005 по 2010 г. Уровень ТТГ был ранжирован следующим образом:

- низконормальный уровень ТТГ 0,34–1,074 мМЕ/л;
- средненормальный уровень ТТГ 1,074–2,46 мМЕ/л;
- высококонормальный уровень ТТГ 2,46–5,2 мМЕ/л;

- повышенный I уровень ТТГ 5,2–10,0 мМЕ/л;
- повышенный II уровень ТТГ ТТГ >10 мМЕ/л.

Риск смертности рассчитывали с помощью регрессионной модели Кокса с учётом пола, возраста, наличия диабета, гипертензии, стадии ХБП. Риск смерти от всех причин был увеличен в группе повышенного ТТГ I (ОР 1,21; 95% ДИ 1,02–1,45) и в группе повышенного ТТГ II (ОР 1,30; 95% ДИ 1,00–1,69) по сравнению с референсной группой (средненормальный уровень ТТГ). Была выявлена высокозначимая ассоциация между повышением уровня ТТГ и смертностью от всех причин у больных старшей возрастной группы с ХБП. Тем не менее, авторы полагают, что преимущественно лечения субклинического гипотиреоза у пожилых больных с ХБП требуют уточнения в хорошо спланированных рандомизированных, контролируемых исследованиях.

Ученые Кореи изучали влияние ежегодной динамики изменения уровня ТТГ на встречаемость ХБП. Представлены результаты наблюдения за 24 184 пациентами госпиталя Сеула с 2006 по 2012 г. [18]. В итоговый статистический анализ включено 17 067 корейских взрослых с нормальной функцией щитовидной железы и отсутствием заболеваний щитовидной железы в анамнезе. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> расценивали как ХБП. За период последующего наблюдения (период наблюдения составил 5,2 года) был зарегистрирован 561 случай ХБП. Риск ХБП был значительно выше у лиц с быстрым увеличением (квантиль 5) или уменьшением (квантиль 1) ТТГ по сравнению с референсной группой (квантиль 3). Риск ХБП был 3,15 (95% ДИ 2,34–4,24;  $p < 0,001$ ) и 3,37 (95% ДИ 2,52–4,51;  $p < 0,001$ ) у больных с низким и высоким значением ТТГ соответственно. Риск ХБП у наблюдаемых в исследовании больных увеличивался по мере изменения уровня ТТГ от исходного.

#### **Нарушения гемодинамики и функции почки у больных гипотиреозом**

Нарушение гемодинамики у больных с гипотиреозом хорошо изучено. Известно, что гипотиреоз ассоциирован с выраженными нарушениями сократительной способности сердца и снижением сердечного выброса, нарушением диастолического расслабления миокарда, снижением насыщения миокарда кислородом, сосудистой резистентностью. Это опосредуется нарушениями в транскрипции генов, которые осуществляют контроль сократительной функции миокарда [19–21]. Показано, что при гипотиреозе нарушен синтез эндотелиальных факторов вазодилатации, что ведет к

повышению жесткости сосудистой стенки, повышению системной сосудистой резистентности и диастолической гипертензии [22–26]. Гипотиреоз ассоциирован со сниженной чувствительностью к  $\beta$ -адренергическим стимулам, уменьшением экспрессии гена ренина и секреции ренина [27], а также уменьшению активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Это приводит к нарушению почечной ауторегуляции [28, 29]. Другие гемодинамические нарушения при гипотиреозе включают уменьшение уровня предсердного натрийуретического пептида, снижению продукции эритропоэтина, что, в свою очередь, уменьшает объем циркулирующей крови (ОЦК) [27, 30].

Экспериментальные модели на животных показали, что в условиях гипотиреоза снижена активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -транспортера [31]. Показано, что в условиях гипотиреоза происходит нарушение реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце. Это приводит к увеличению объема фильтрата и перегрузке объемом канальцевого аппарата. В свою очередь, перегрузка объемом канальцевой системы ведет к стимуляции *macula densa* и адаптивной вазоконстрикции приносящей артериолы. Эти факторы в конечном счете приводят к снижению СКФ [32]. Нарушение активности каналов хлоридов (ClC-2) активизирует тубулогломерулярную обратную связь, что также ведет к снижению СКФ [30]. Интратенальная вазоконстрикция может уменьшать почечный ток крови и предрасполагать к преренальному повреждению почки [19, 33]. У больных с гипотиреозом показано уменьшение экспрессии ренальных вазодилаторов, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [34]. Показано также уменьшение матрикса Gla-протеина – потенциального ингибитора сосудистой кальцификации [35]. Повышение гломерулярной капиллярной проницаемости приводит к повышению экскреции альбумина [36].

Увеличение потери с мочой Na и бикарбоната приводит к нарушению ацидификации мочи (за кислнения мочи). Снижение осмотического давления в мозговом веществе почки уменьшает способность почки к концентрации мочи [37]. Увеличивается чувствительность собирательных трубочек к действию антидиуретического гормона (АДГ), что ведет к росту реабсорбции жидкости [38].

Таким образом, типичными осложнениями гипотиреоза являются гипонатриемия и нарушение экскреции свободной воды. Это сопровождается снижением СКФ, реабсорбции натрия, относи-

тельным повышением секреции вазопрессина и чувствительности почки к действию АДГ [39].

### Особенности системы щитовидная железа–гипофиз–гипоталамус у больных с ХБП

Синтез и секреция гормонов щитовидной железы хорошо изучены. Исходное вещество для синтеза тиреоидных гормонов – йод. Неорганический йод ( $I^-$ ) поступает в организм человека в составе солей – NaI и KI. Фолликулярные клетки тиреоидного эпителия захватывают неорганический йод ( $I^-$ ). Далее происходит окисление (организация) йода с помощью ключевого фермента гормонотенеза – тиреоидной пероксидазы. Образовавшийся органический йод ( $I^0$ ) участвует в процессе йодирования молекулы тиреоглобулина, образуются моно- и дийодтиронины (T1 и T2). В последующем происходит реакция конденсации, и синтезируются готовые к секреции тиреоидные гормоны (T3 и T4), которые запасаются в коллоиде тиреоидного фолликула. В последующем с помощью рецептора (мегалин) происходит захват тиреоглобулина, и тиреоглобулин поступает в фолликулярную клетку. После расщепления лизосомальными ферментами происходит секреция T3 и T4 в кровь (рис. 1).

Экскреция йода из организма у людей с нормальной функцией почек в основном происходит с мочой (до 90%). У больных с нормальной почечной функцией 56% 10 мг йодной нагрузки экскретируется за 24 ч по сравнению с 11% экскреции у больных с ХБП (клиренс креатинина <44 мл/мин) [40]. Концентрация неорганического йода в сыворотке у лиц с тПН увеличивается в 4–9 раз по сравнению с лицами с нормальной функцией почек благодаря почечной экскреции йода (<5 мл/мин) [41]. После диетических ограничений поступления йода в течение 2–15 нед наблюдения у больных с клиренсом креатинина 5–44 мл/мин сывороточный уровень йода был в 3,5 раза выше нормы. Хотя неорганический йод удаляется при всех видах диализа, концентрация йода в сыворотке была увеличена у 84% больных, получающих постоянный гемодиализ, и у 92% больных, получающих перитонеальный диализ. При нарушении выведения неорганического йода у больных с ХБП в организме формируется большое депо йода. Известно, что йод накапливается в жировой ткани, слизистой оболочке желудка, слюнных железах, молочных железах. В физиологических условиях, возможно, это определенные механизмы адаптации организма к дефициту йода. Однако в условиях заболеваний, в частности при ХБП, это может иметь

негативные последствия и поддерживать патологический процесс.

У больных с тПН суточный ритм ТТГ, его пики в позднее вечернее время и ранние утренние часы и пульсаторное высвобождение могут быть нарушены. У 10 больных с тПН секреции периодичность ТТГ была короче, пульсовая амплитуда была меньше и вечернее повышение уровня ТТГ было уменьшено или отсутствовало. Клиренс ТТГ (выведение) был сокращен на 57% от нормы у больных с ХБП [43], что может отражать уменьшение почечного клиренса, стертость вариации ТТГ и сокращение пульсовой амплитуды ТТГ у больных тПН.

Ночное повышение уровня ТТГ также отсутствовало у 90% эутиреоидных больных с тПН, в то время как базальная утренняя концентрация ТТГ была в норме [44] (рис. 2). Однако эти механизмы центральной дисрегуляции ТТГ не сокращают продукцию и секрецию свободного T4 щитовидной железой. Гликозилирование молекулы ТТГ также нарушено у больных с тяжелыми нетиреоидными заболеваниями, включая тПН. Гликозилирование молекулы ТТГ может изменять период полувыведения молекулы ТТГ в плазме. Пока-

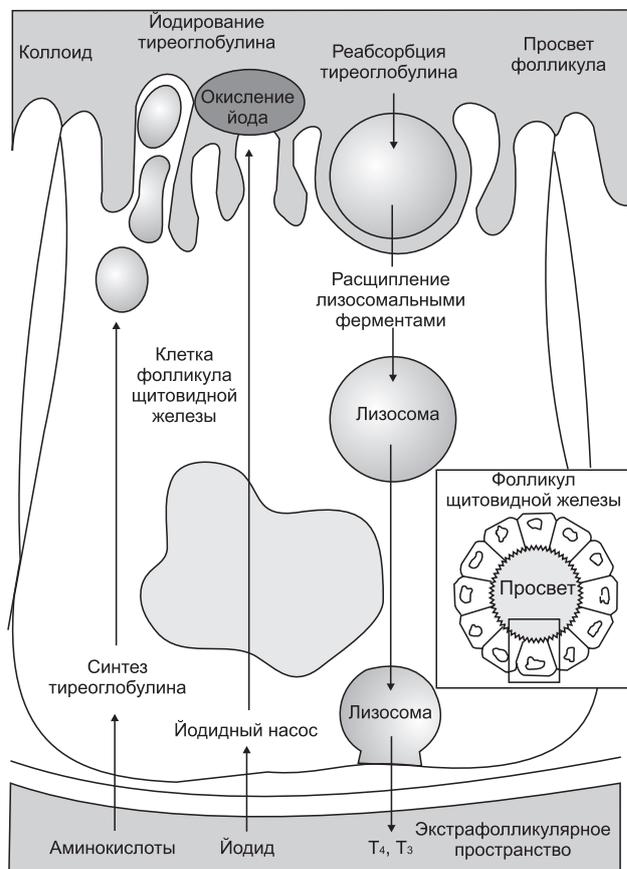


Рис. 1. Синтез и секреция гормонов щитовидной железы [42].  
Figure 1. Synthesis and secretion of thyroid hormones [42].

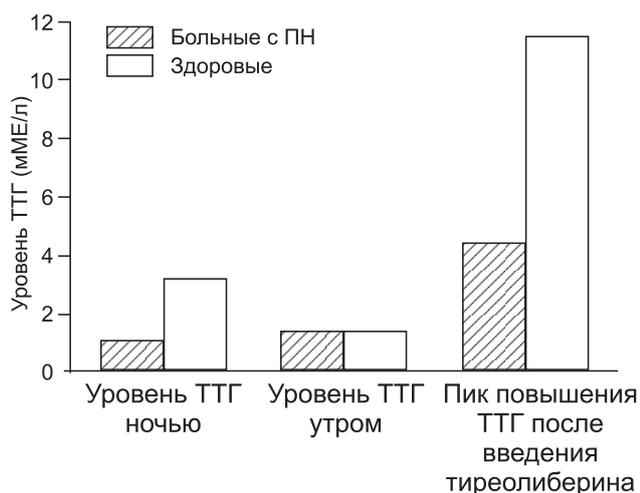


Рис. 2. Уровень тиреотропного гормона гипофиза в ночные и утренние часы и пик тиреотропного гормона после введения тиролиберина у больных с почечной недостаточностью и у здоровых лиц (адаптировано с Bartalena L. et al. [44]).

Figure 2. The level of the thyroid-stimulating hormone at night and in the morning and the peak of the thyroid-stimulating hormone after administration of thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure and in healthy individuals (adapted from Bartalena L. et al. [44]).

зано, что  $\alpha$ -субъединица молекулы ТТГ была в 14 раз выше у эутиреоидных больных с тПН, чем у здоровых эутиреоидных лиц. В то же время, ответ ТТГ и  $\alpha$ -субъединицы ТТГ на экзогенное введение тиреолиберина либо нормальный, либо нарушен [45]. Низкий Т4 св. в сыворотке у больных с тПН в основном связан с нарушением связывания Т4 с белками плазмы. Свободные фракции Т4 у больных на диализе, как правило, в норме или увеличены [46–48]. Тироксин-связывающий глобулин в норме или повышен. Концентрация транстирети-на, как правило, в норме, а концентрация сыворо-точного альбумина снижена.

Концентрация общего и свободного Т3 у боль-ных с тПН чаще уменьшена, как и в случае других нетиреоидных заболеваний. Из 287 эутиреоидных больных с тПН 76% имели общий Т3 ниже 100 нг/дл и 66% больных имели индекс свободного Т3 ниже 100 [49]. Низкий уровень Т3 связывают с нарушением периферической конверсии Т4 в Т3 у тяжелых больных, в то время как синтез и секреция Т3 щитовидной железой не нарушены [50, 51].

Больные с тПН имеют нормальный сывороточ-ный реверсивный Т3, в то время как в большин-стве других нетиреоидных заболеваний имеется увеличение реверсивного Т3. У больных с тПН нормальный сывороточный общий реверсивный Т3 ассоциирован с увеличением концентрации свободного реверсивного Т3 в связи с уменьше-нием скорости выведения (клиренса) свободного реверсивного Т3. Имеется определенный шифт

реверсивного Т3 из сосудов в экстраваскулярные пространства. Происходит увеличение связыва-ния реверсивного Т3 в тканях.

#### Заболевания щитовидной железы у больных ХБП и трансплантацией почки

Пациенты с ХБП могут иметь большую ча-стоту зоба, узловых образований, гипотиреоза и тиреоидной карциномы, чем в общей популя-ции. Первичный гипотиреоз развивается у 9,5% боль-ных с тПН по сравнению с 0,6–1,1% в общей по-пуляции. В исследовании (Лос-Анджелес) 2,6% из 306 больных с тПН имели первичный гипо-тиреоз, который характеризовался повышением уровня ТТГ >20 мМЕ/л, уменьшением Т4 св. и индекса Т4 св. Среди гипотиреоидных больных 88% были женщины старше 50 лет, 50% из них имели повышение антимикросомальных анти-тел, 50% – зоб, 50% – СД. Частота гипертиреоза у больных с тПН была такая же, как в общей по-пуляции, однако в литературе описано всего 10 случаев. Все пациенты были женского пола, 5 человек старше 60 лет, 5 человек моложе 40 лет. Гипертиреоз был связан с болезнью Грейвса у 8 больных, и у 2 пациентов был выявлен многоу-зловой токсический зоб [52].

Вероятно, повышение интратиреоидной кон-центрации йода в определенной степени способ-ствует индукции и поддержанию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе бо-лезни Грейвса, а также провоцирует формиро-вание узлов щитовидной железы.

Частота тиреоидной дисфункции при ХБП мо-жет увеличиваться у больных старшего возраста, с СД и нагрузкой йодом. В 1991 г. 45% больных с ХБП были старше 65 лет, и 33% тПН обуслов-лено СД [53]. Частота зоба у больных с тПН мо-жет варьировать от 0% в Великобритании до 50% в США, что предполагает определенные геогра-фические различия [49]. Имеет значение способ определения зоба: так, в Дании не выявляли зоб при пальпации, и до 60% больных имели зоб по данным УЗИ.

В Лос-Анджелесе 43% больных с тПН имели пальпируемый зоб по сравнению с 6,5% госпита-лизированных больных, сопоставимых по полу, возрасту и расе [49] без каких-либо заболеваний почек. Зоб был чаще (50%) у диализных больных по сравнению с больными без хронического ге-модиализа (39%). Частота зоба у больных с тПН не зависела от возраста, расы, СД, уровня ТТГ или тиролиберина, или антитиреоидных антител. Формирование зоба у больных с ХБП связано с повышением неорганического йода в плазме, так

как высокая концентрация интратиреоидного йода может подавлять процессы органификации йода в щитовидной железе и, соответственно, синтез тиреоидных гормонов. Имеет значение предшествующая патология щитовидной железы – тиреотоксикоз Хашимото, история лечения болезни Грейвса, гемитиреоидэктомия, а также у больных со сравнительно нормальной щитовидной железой [54, 55]. Объем щитовидной железы и функциональное состояние ЩЖ в определенной степени зависят от нагрузки йодом. Так, у нормальных лиц без заболеваний почек на фоне 4-й недели йодной нагрузки (27 мг ежедневно) произошло увеличение объема щитовидной железы на 16% с 16,5 до 19,1 г. Исследование проводилось с использованием УЗИ-аппаратуры с высокой разрешающей способностью. У этих участников исследования имелось транзиторное уменьшение Т4 св., повышение ТТГ и сывороточного тиреоглобулина. Эти изменения отражают транзиторное ингибирование синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов, связанное с высокой интратиреоидной концентрацией йода и подавлением процессов органификации йода в щитовидной железе. По данным УЗИ, узловые образования были выявлены у 55% из 60 женщин, получавших гемодиализ. В то же время, у женщин сопоставимого возраста без заболевания почек узловые образования щитовидной железы, по данным УЗИ, выявляли в 21%.

Риск злокачественных новообразований щитовидной железы у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, был изучен в США у 28 049 больных отделения хронического гемодиализа. Относительный риск злокачественных новообразований щитовидной железы был увеличен в 2,9 раза у женщин, но не у мужчин (1,2 раза) [56]. Каких-либо дополнительных факторов риска рака щитовидной железы выявлено не было. У 913 больных с трансплантацией почки в США 5,3% имели тиреоидную карциному по сравнению с 1,2% в общей популяции [57,58]. Из этих злокачественных новообразований у 64% были папиллярные карциномы, у 18% фолликулярный рак, у 2,6% – медулярный рак, 15% – случайные находки при паратиреоидэктомии и у 7,7% имелся рецидив опухолевого роста, закончившийся смертью одного больного. По данным Соединенного Королевства (EDTA-ERA регистры), частота тиреоидного рака была в 4,8 раза больше среди молодых женщин, получающих диализ (15–44 года) и в 2 раза чаще у больных старшего возраста по сравнению с общей популяцией [59].

### Лечебная тактика при сочетании ХБП с гипотиреозом

В настоящее время лечение субклинического гипотиреоза у больных с ХБП разработано недостаточно. Крупных рандомизированных, контролируемых проспективных исследований не опубликовано. Как правило, в литературе приводятся исследования с участием небольшого количества больных с ХБП и гипотиреозом, и сроки наблюдения составляют 2–3 года.

В исследование D.H. Shin и соавт. [60] было включено 309 пациентов. Группа лечения состояла из 180 (58,3%) пациентов, получающих терапию левотироксином. Контрольную группу составили 129 (41,7%) пациентов, не получающих лечения. Период наблюдения был  $34,8 \pm 24,3$  мес. По результатам исследования динамика снижения СКФ была значимо больше в группе контроля по сравнению с группой лечения ( $-5,93 \pm 1,65$  против  $-2,11 \pm 1,12$  мл/мин/год/1,73 м<sup>2</sup>). На основании анализа Каплана–Мейера было показано, что выживаемость у пациентов без почечных событий была значимо ниже в группе контроля ( $p < 0,01$ ). По результатам регрессионного анализа Кокса было выявлено, что заместительная терапия левотироксином была независимым предиктором улучшения почечных исходов у обследованных больных (ОР 0,28, 95% ДИ 0,12–0,68;  $p = 0,01$ ).

В исследовании J.D. den Hollander и соавт. [61], включавшем 37 пациентов с гипотиреозом вследствие АИТ и 14 пациентов с тиреотоксикозом (болезнь Грейвса), было выявлено значимое улучшение функции почек в ходе лечения гипотиреоза и ее снижение на фоне лечения тиреотоксикоза. Также была выявлена сильная положительная корреляция между функцией щитовидной железы ( $\log_{10}$  (Т4 св. после лечения/Т4 св. до лечения) и изменениями функции почек на фоне проводимой терапии левотироксином (сывороточный креатинин  $r^2 = 0,81$ ,  $p < 0,0001$ ; СКФ  $r^2 = 0,69$ ,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, лечение гипотиреоза у больных с ХБП способствовало улучшению почечных показателей (креатинин, СКФ).

По результатам исследования J. Montenegro и соавт. [39] также было показано положительное влияние терапии левотироксином на почечную функцию. У пациентов с гипотиреозом ( $n = 41$ ) было выявлено значимое снижение уровня креатинина после 2-месячной терапии левотироксином (креатинин до  $1,16 \pm 0,04$  мг/дл, креатинин после  $0,87 \pm 0,02$  мг/дл,  $p < 0,05$ ).

В ретроспективный анализ японских ученых Y. Nataya и соавт. [62] был включен 51 пациент

с первичным гипотиреозом и ХБП. Функция почки изучалась до и после лечения гипотиреоза. СКФ быстро увеличилась за первые 6 мес у всех больных с ХБП. Была выявлена корреляционная связь между СКФ и тяжестью гипотиреоза независимо от возраста. Более значимое улучшение СКФ было у больных с более низким значением СКФ изначально и увеличивалось приблизительно на 30% ( $47,5 \pm 7,7$  по сравнению с  $62,1 \pm 9,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). Авторы полагают, что всем больным с ХБП необходимо скрининговое определение уровня ТТГ, и при выявлении гипотиреоза следует назначать заместительную терапию тиреоидными гормонами.

Таким образом, по имеющимся литературным данным, терапия левотироксином у больных с ХБП и гипотиреозом способствует улучшению показателей функции почки. Однако для формирования четких рекомендаций по лечению больных с ХБП и гипотиреозом требуются дополнительные проспективные наблюдения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Duntas LH, Biondi B. New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37:27–34. doi:10.1055/s-0030-1270068
- Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология* 2012;4–26. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA i dr. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Clinicheskaia nefrologiia* 2012;4–26]
- Фадеев ВВ. По материалам клинических рекомендаций Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению гипотиреоза у взрослых. *Клиническая и экспериментальная тиреология* 2012;8:9–16. doi:10.4158/EP12280.GL [Fadееv VV. Based on the clinical recommendations of the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association for Diagnosis and Treatment of Hypothyroidism in Adults. *Clinicheskaia i eksperimental'naia tireoidologija* 2012;8:9–16. doi:10.4158/EP12280.GL]
- Сазонова ЕГ, Мохорт ТВ. Тиреоидная функция при сахарном диабете, осложненном хронической болезнью почек. *Международный эндокринологический журнал* 2013;50:62–67. [Sazonova EG, Mohort TV. Thyroid function in diabetes mellitus complicated by chronic kidney disease. *Mezhdunarodny'i endokrinologicheskii zhurnal* 2013;50:62–67]
- Орлова ММ, Родионова ТИ. Состояние функции почек у пациентов с гипотиреозом (обзор). *Медицинский альманах* 2013;112–114. [Orlova MM, Rodionova TI. Kidney function in patients with hypothyroidism (review). *Meditsinskii al'manakh* 2013;112–114]
- Schultheiss UT, Daya N, Grams ME et al. Thyroid function, reduced kidney function and incident chronic kidney disease in a community-based population: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:1874–1881. doi:10.1093/ndt/gfw301
- Åsvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: The HUNT study. *Eur J Endocrinol* 2011;164:101–105. doi:10.1530/EJE-10-0705
- Inoue K, Tsujimoto T, Saito J et al. Association Between Serum Thyrotropin Levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States. *Thyroid* 2016;26:thy.2016.0156. doi:10.1089/thy.2016.0156
- Meuwese CL, Gussekloo J, de Craen AJ et al. Thyroid status and renal function in older persons in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2689–2696. doi:10.1210/jc.2013-3778
- Lo JC, Chertow GM, Go AS et al. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67:1047–1052. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00169.x
- Chonchol M, Lippi G, Salvagno G et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1296–1300. doi:10.2215/CJN.00800208
- Chandra A. Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from North India. *Kidney Res Clin Pract* 2016;35:165–168. doi:10.1016/j.krcp.2016.06.003
- Chaker L, Sedaghat S, Hoorn EJ et al. The association of thyroid function and the risk of kidney function decline: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2016;175:653–660. doi:10.1530/EJE-16-0537
- Rhee CM, Ravel VA, Streja E et al. Thyroid Functional Disease and Mortality in a National Peritoneal Dialysis Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4054–4061. doi:10.1210/jc.2016-1691
- Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E et al. The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:282–287. doi:10.1093/ndt/gfu303
- Chuang M-H, Liao K-M, Hung Y-M et al. Abnormal Thyroid-Stimulating Hormone and Chronic Kidney Disease in Elderly Adults in Taipei City. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1267–1273. doi:10.1111/jgs.14102
- Chuang M-H, Liao K-M, Hung Y-M et al. Association of TSH Elevation with All-Cause Mortality in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2017;12:e0168611. doi:10.1371/journal.pone.0168611
- Lee DY, Jee JH, Jun JE et al. The effect of TSH change per year on the risk of incident chronic kidney disease in euthyroid subjects. *Endocrine* 2017;55:503–512. doi:10.1007/s12020-016-1138-8
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501–509. doi:10.1056/NEJM200102153440707
- Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Curr Probl Cardiol* 2016;41:65–92. doi:10.1016/j.cpcardiol.2015.04.002
- Cini G, Carpi A, Mechanick J et al. Thyroid hormones and the cardiovascular system: pathophysiology and interventions. *Biomed Pharmacother* 2009;63:742–753. doi:10.1016/j.biopha.2009.08.003
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725–1735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326
- Koch CA, Chrousos GP. Overview of Endocrine Hypertension. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K et al. *Endotext*. South Dartmouth (MA): 2000
- Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:513–520
- Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S et al. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens* 2007;25:993–999. doi:10.1097/HJH.0b013e328082e2ff
- Stabouli S, Papakatsika S, Kotsis V. Hypothyroidism and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1559–1565. doi:10.1586/erc.10.141
- Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2006;154:197–212. doi:10.1530/eje.1.02093
- Ichihara A, Kobori H, Miyashita Y et al. Differential effects

of thyroid hormone on renin secretion, content, and mRNA in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol* 1998;274: E224-31

29. Vargas F, Rodriguez-Gomez I, Vargas-Tendero P et al. The renin-angiotensin system in thyroid disorders and its role in cardiovascular and renal manifestations. *J Endocrinol* 2012; 213: 25–36. doi:10.1530/JOE-11-0349

30. van Hoek I, Daminet S. Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: a review. *Gen Comp Endocrinol* 2009; 160:205–215. doi:10.1016/j.ygcen.2008.12.008

31. Barlet C, Doucet A. Lack of stimulation of kidney Na-K-ATPase by thyroid hormones in long-term thyroidectomized rabbits. *Pflugers Arch* 1986;407:428–431

32. Zimmerman RS, Ryan J, Edwards BS et al. Cardio-renal endocrine dynamics during volume expansion in hypothyroid dogs. *Am J Physiol* 1988;255:R61-6. doi:10.1152/ajpregu.1988.255.1.R61

33. Singer MA. Of mice and men and elephants: metabolic rate sets glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001;37:164–178

34. Schmid C, Brandle M, Zwimpfer C et al. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor. *Clin Chem* 2004;50:228–231. doi:10.1373/clinchem.2003.021022

35. Sato Y, Nakamura R, Satoh M et al. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification. *Circ Res* 2005;97: 550–557. doi:10.1161/01.RES.0000181431.04290.bd

36. Suher M, Koc E, Ata N et al. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail* 2005;27:739–742

37. Michael UF, Barenberg RL, Chavez R et al. Renal handling of sodium and water in the hypothyroid rat. Clearance and micro-puncture studies. *J Clin Invest* 1972;51:1405–1412. doi:10.1172/JCI106936

38. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet (London, England)* 1997;350:755–756. doi:10.1016/S0140-6736(05)62563-9

39. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R et al. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:195–198

40. Sato K, Okamura K, Yoshinari M et al. Reversible primary hypothyroidism and elevated serum iodine level in patients with renal dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:253–259

41. Gardner DF, Mars DR, Thomas RG et al. Iodine retention and thyroid dysfunction in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986;7:471–476

42. Кеттайл ВМ, Арки РА. *Патофизиология эндокринной системы*. BINOM Publishers 2001. 81. [Kettaï'l VM, Arki RA. *Patofiziologija e'ndokrinnoi' sistemy*. BINOM Publishers 2001. 81.]

43. Beckers C, Machiels J, Soye C et al. Metabolic clearance rate and production rate of thyroid-stimulating hormone in man. *Horm Metab* 1971; 3:34–36. doi:10.1055/s-0028-1095044

44. Bartalena L, Pacchiarotti A, Palla R et al. Lack of nocturnal serum thyrotropin (TSH) surge in patients with chronic renal failure undergoing regular maintenance hemofiltration: a case of central hypothyroidism. *Clin Nephrol* 1990; 34:30–34

45. Medri G, Carella C, Padmanabhan V et al. Pituitary glycoprotein hormones in chronic renal failure: evidence for an uncontrolled alpha-subunit release. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 169–174. doi:10.1007/BF03344939

46. Kaptein EM, Feinstein EI, Nicoloff JT et al. Serum reverse triiodothyronine and thyroxine kinetics in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 181–189. doi:10.1210/jcem-57-1-181

47. Hershman JM, Krugman LG, Kopple JD et al. Thyroid function in patients undergoing maintenance hemodialysis: unexplained low serum thyroxine concentration. *Metabolism* 1978;27:755–759

48. Faber J, Heaf J, Kirkegaard C et al. Simultaneous turnover studies of thyroxine, 3,5,3' and 3,3',5'-triiodothyronine, 3,5-, 3,3'-, and 3',5'- diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 211–217.

doi:10.1210/jcem-56-2-211

49. Kaptein EM, Quion-Verde H, Chooljian CJ, et al. The thyroid in end-stage renal disease. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:187–197

50. Lim VS, Fang VS, Katz AI et al. Thyroid dysfunction in chronic renal failure. A study of the pituitary-thyroid axis and peripheral turnover kinetics of thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Invest* 1977;60: 522–534. doi:10.1172/JCI108804

51. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the 'euthyroid sick syndrome'. *Endocr Rev* 1982;3:164–217. doi:10.1210/edrv-3-2-164

52. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996;17:45–63. doi:10.1210/edrv-17-1-45

53. US Renal Data System 1994 annual data report, the National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases, Bethesda, MD. *Am J kidney Dis* 1994;24 (suppl.: S12–94).

54. Namba H, Yamashita S, Kimura H et al. Evidence of thyroid volume increase in normal subjects receiving excess iodide. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 605–608. doi:10.1210/jcem.76.3.8445017

55. Konno N, Makita H, Yuri K et al. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 393–397. doi:10.1210/jcem.78.2.8106628

56. Kantor AF, Hoover RN, Kinlen LJ et al. Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 370–376

57. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55: 742–747

58. Schneider AB. Carcinoma of follicular epithelium. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 1991. 1121–1129

59. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 Suppl 1:74–80

60. Shin DH, Lee MJ, Kim SJ et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2732–2740. doi:10.1210/jc.2012-1663

61. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ et al. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 423–427. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02236.x

62. Hataya Y, Igarashi S, Yamashita T et al. Thyroid hormone replacement therapy for primary hypothyroidism leads to significant improvement of renal function in chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:525–531. doi:10.1007/s10157-012-0727-y

#### Сведения об авторах:

Проф. Волкова Анна Ральфовна, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7 921-334-29-63, E-mail: volkovaa@mail.ru

Prof. Anna R. Volkova MD, PhD, DMedSci. Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6–8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone +79213342963, E-mail: volkovaa@mail.ru

Дыгун Ольга Дмитриевна 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра те-

рапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ассистент. Тел.: +7 965-797-11-79, E-mail: dod.90@mail.ru

Olga D. Dygun MD.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone +79657971179, E-mail: dod.90@mail.ru

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 921-572-31-50

Prof. Boris G. Lukichev MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone +7 921-572-31-50

Дора Светлана Владимировна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корп. 11. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой. Тел.: +7 921-319-49-73, E-mail: doras2001@mail.ru

Ass. Svetlana V. Dora MD, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6–8, build. 11. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, The Faculty therapy department. Phone +79213194973, E-mail: doras2001@mail.ru

Галкина Ольга Владимировна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория биохимического гомеостаза научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +7 921-385-52-86, E-mail: ovgalkina@mail.ru

Head Olga V. Galkina, MD, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone +7 921-385-52-86, E-mail: ovgalkina@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 21.02.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 21.02.2018

Accepted for publication: 22.05.2018

© А.В.Еремеева, В.В.Длин, А.А.Корсунский, Н.М.Зайкова, Е.Д.Бондаренко, 2018

УДК 616.61-036.12-07 : 616.633.96 (019.941)

Для цитирования: Еремеева АВ, Длин ВВ, Корсунский АА, Зайкова НМ, Бондаренко ЕД. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы). Нефрология 2018; 22 (4): 50–56  
DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56

For citation: Eremeeva AV, Dlin VV, Korsunsky AA, Zaikova NM, Bondarenko ED. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in patients with chronic kidney disease (literature review). Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 50–56 (In Russ.)  
DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56

*А.В. Еремеева<sup>1,\*</sup>, В.В. Длин<sup>2</sup>, А.А. Корсунский<sup>1</sup>, Н.М. Зайкова<sup>1</sup>,  
Е.Д. Бондаренко<sup>1</sup>*

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОКАЛИНА-2, АССОЦИИРОВАННОГО С НЕЙТРОФИЛЬНОЙ ЖЕЛАТИНАЗОЙ, У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup> Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; <sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

*A.V. Eremeeva<sup>1</sup>, V.V. Dlin<sup>2</sup>, A.A. Korsunsky<sup>1</sup>, N.M. Zaikova<sup>1</sup>, E.D. Bondarenko<sup>1</sup>*

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF LIPOCALIN-2 ASSOCIATED WITH NEUTROPHILIC GELATINASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

<sup>1</sup> Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <sup>2</sup> Yu.E. Veltishchev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### РЕФЕРАТ

Совершенствование методов диагностики и прогнозирования хронической болезни почек связано с выявлением и изучением новых биомаркеров, не зависящих от фильтрационной функции почек. В обзоре литературы представлены данные по изучению роли липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой, в диагностике, оценке степени выраженности и темпов прогрессирования хронической болезни почек как у взрослых, так и у детей.

**Ключевые слова:** s-NGAL, u-NGAL, хроническая болезнь почек

### ABSTRACT

Improvement of diagnosis and prediction methods of the chronic kidney disease is associated with the identification and studying of new biomarkers, not depending on kidney filtration function. In this literature review we present the research data of Lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in diagnostics, assessment of severity and rate of progression of chronic kidney disease both in adults and children.

**Keywords:** s-NGAL, u-NGAL, chronic kidney disease

Выявление хронической болезни почек (ХБП), особенно в декомпенсированной стадии, не вызывает затруднений. Важно своевременно выявить начальные признаки хронической болезни почек и правильно распознать ее, особенно при латентном течении. Нередко у ряда пациентов наблюдается многолетнее бессимптомное течение ХБП. На сегодняшний день для диагности-

ки ХБП используются два основных показателя: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 мес или более) и соотношение альбуминурия/креатинурия > 30 мг/г в 2 из 3 порций мочи. Но концентрация креатинина в крови не может служить идеальным маркером патологии почек, так как уровень креатинина варьирует в зависимости от многих неренальных факторов. Поэтому по настоящее время задачей многих исследований является поиск простого и точного способа ранней диагностики ХБП.

\*Еремеева А.В. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации Тел.: 8-916-670-14-87, E-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

Один из маркеров, которые исследуются с данной целью, липокалин-2, также известный как нейтрофил-желатиназа ассоциированный липокалин (NGAL), 24p3, p25, ингибитор стимулирующего миграцию фактора, человеческий нейтрофильный липокалин, сидерокалин или утерокалин – это секретируемый гликопротеин с молекулярной массой 25 kDa, кодируемый геном, расположенным в хромосомном локусе 9q34.

Липокалин-2 был изначально идентифицирован как секретируемый из человеческих нейтрофилов протеин [1]. Относясь к тому же суперсемейству, что и протеины, связывающие жирные кислоты и ретинол, NGAL-2 обладает способностью к связыванию маленьких гидрофобных молекул [2]. Липокалин-2 также имеет лиганд-связывающую полость, что может объяснить его взаимодействие с протеинами бактерий и млекопитающих, называемыми сидерофорами. Сидерофоры – это низкомолекулярные протеины, продуцируемые микроорганизмами (включая бактерии и грибы), которые специфически связываются с комплексами железа [3].

Липокалин-2 вырабатывается во многих тканях, включая матку [4], иммунные клетки [5], печень, селезенку, почки у мышей [6], костный мозг, а также в тканях, подвергающихся воздействию микроорганизмов [7]. Недавно обнаружилось, что липокалин также вырабатывается в хондроцитах [8], хотя, согласно некоторым исследованиям, основным источником считается белая жировая ткань [9].

NGAL вовлекается в такие процессы, как апоптоз гемопоэтических клеток [10], транспорт жирных кислот [2] и железа [11], модулирование воспаления [7] и метаболический гомеостаз [9]. Более того, липокалин также является звеном патогенеза метаболических нарушений из-за его эффектов на воспаление [12].

Липокалин-2 описывают как новый компонент врожденной иммунной системы и острофазового ответа на инфекцию. Во время течения инфекционного процесса бактерии получают большую часть железа, необходимого им для роста, от хозяина, синтезируя сидерофоры, которые улавливают железо и транспортируют его в патоген. Одним из таких сидерофоров является энтеробактин, продуцируемый грамотрицательными бактериями (такими как *Escherichia coli*, *Klebsiella* или *Salmonella* spp.). NGAL связывается с энтеробактином как в железосвязанной, так и в свободной форме, и транспортирует его через NGAL-2 рецептор (24p3R) в клетки млекопитающего, в которых железо запасается. Для роста бактериям требуется

железо, следовательно, путем истощения запасов железа липокалин-2 подавляет бактериальный рост (т.е. оказывает бактериостатическое действие) [3]. Это является основополагающим во врожденном иммунном ответе на бактериальную инфекцию. При столкновении с инвазивными бактериями Toll-подобные рецепторы на иммунных клетках стимулируют транскрипцию, трансляцию и секрецию липокалина-2; секретируемый NGAL затем ограничивает рост бактерий путем секвестрации сидерофоров [13].

Интересно, что NGAL влияет не только на доставку микробного железа, но и на гомеостаз железа у хозяина. Это, скорее всего, обусловлено связыванием 2,5-DHBA (2,5-дигидроксibenзойной кислоты), недавно идентифицированного сидерофора млекопитающих, который затем с помощью липокалина может перекачивать железо через клеточные мембраны [3, 14, 15].

Липокалин-2 не только защищает от бактериального сепсиса, но также регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов хозяина путем ограничения железоопосредованного окислительного стресса. Небольшой размер и простая структура могут сделать липокалин пригодным для лечения сепсиса [16]. Кроме того, липокалин-2 оказывает противопаразитарное действие, способствуя врожденному и приобретенному иммунному ответу на малярийную инфекцию на стадии размножения паразитов в крови [17].

Сывороточный липокалин (s-NGAL) и липокалин мочи (u-NGAL) определяются как ранние биомаркеры острого почечного повреждения (ОПП) [18, 19]. ОПП все чаще признается прелюдией к хронической болезни почек (ХБП) [20]. В экспериментальном исследовании на крысах было обнаружено, что на фоне воспалительного процесса и иммунной активности, вовлеченных в патогенез ХБП, уровень NGAL повышается, что может указывать на то, что липокалин может быть ценным биомаркером ХБП, развивающейся после ОПП [21, 22]. Кроме того, согласно недавним исследованиям, NGAL может являться медиатором прогрессирования ХБП [23]. Те же исследователи в ретроспективном клиническом исследовании, связанном с аутосомно-доминантным поликистозом почек, обнаружили, что повышение u-NGAL было особенно заметно у тех пациентов, у которых ХБП быстрее прогрессировала до последней стадии.

#### **NGAL при хронической болезни почек**

По данным ряда исследований известно, что у пациентов с хронической болезнью почек уровни s-NGAL коррелируют с тяжестью ХБП.

Так, при наблюдении 92 недиабетических пациентов, страдающих ХБП С2–4, было обнаружено следующее: уровни s-NGAL коррелировали с сывороточным креатинином, с концентрацией u-NGAL, с гемоглобином, с гематокритом, с количеством лейкоцитов, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), с уровнями цистатина С, в то время как уровни u-NGAL коррелировали с возрастом, гемоглобином, гематокритом, количеством лейкоцитов, СКФ и концентрацией цистатина С в крови [24].

В ходе одного из исследований его авторы наблюдали 96 пациентов (средний возраст 57 лет), имевших ХБП разной этиологии. Исходные средние значения СКФ у этих пациентов составляли 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или выше. Согласно полученным результатам, уровни u-NGAL и s-NGAL независимо от других параметров имели сильную связь со значениями СКФ. При этом уровни s-NGAL составляли 515,4 нг/мл, в контрольной группе (14 здоровых человек) – 35,4 нг/мл. Уровни u-NGAL – 195,6 и 6,6 нг/мл соответственно. За 18,5 мес наблюдения у 31 пациента (32%) зафиксировано прогрессирование заболевания, в некоторых случаях приведшее к терминальной почечной недостаточности. У пациентов с исходными уровнями s-NGAL выше 435 нг/мл заболевания прогрессировали быстрее, чем у тех, у кого уровни s-NGAL были ниже. У пациентов с исходными уровнями u-NGAL выше 231 нг/мл прогрессирование заболеваний происходило быстрее, чем у больных с более низкими концентрациями u-NGAL. Анализ полученных данных показал, что уровни NGAL предсказывают высокий риск прогрессирования ХБП независимо от СКФ и возраста пациентов. Увеличение уровня u-NGAL на 10 нг/мл связано с увеличением риска прогрессирования ХБП на 3%, а при повышении s-NGAL на 10 нг/мл этот риск возрастает на 2%. Считается, что у пациентов с ХБП уровни NGAL тесным образом отражают наличие почечных нарушений и являются показательным и независимым маркером прогрессирования ХБП [25], в том числе при таких заболеваниях, как доминантный аутосомный поликистоз почек (при котором уровни u-NGAL коррелируют с СКФ и тяжестью кистозного заболевания) [26] и IgA-нефропатия [27].

Так, у 45 детей с ХБП в результате почечной дисплазии, обструктивной уропатии, гломерулярных и кистозных болезней почек концентрация NGAL в плазме коррелировала со скоростью клубочковой фильтрации [28]. В другом исследо-

вании у пациентов с ХБП в результате гломерулонефрита средняя концентрация NGAL в моче была выше, чем в контрольной группе [29].

Довольно красноречивым является исследование, в ходе которого уровни s-NGAL и u-NGAL изучались у педиатрических пациентов со следующими заболеваниями:

- 1) ренальная дисфункция (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- 2) пролиферативный гломерулоферит;
- 3) стероид-резистентный нефротический синдром;
- 4) стероид-чувствительный нефротический синдром;
- 5) тубулярная дисфункция.

Получены данные уровней u-NGAL, согласно которым отмечалось их повышение во всех группах заболеваний, за исключением случаев ремиссии стероид-чувствительного нефротического синдрома. Повышенные уровни s-NGAL наблюдались только в группе с ренальной дисфункцией. Уровни u-NGAL и s-NGAL имели отрицательную корреляционную зависимость с СКФ при всех исследованных заболеваниях. У пациентов с протеинурией уровни u-NGAL коррелировали с ее выраженностью. Самый высокий уровень u-NGAL был зафиксирован при тубулярной дисфункции. На основании полученных результатов был сделан вывод, что уровни u-NGAL – лучший биомаркер хронической болезни почек, чем уровни s-NGAL [30].

#### **NGAL при ХБП, связанной с гломерулонефритом и нефротическим синдромом**

Известно, что уровень NGAL в крови отражает наличие интерстициального фиброза и изменения базальной мембраны клеток тубулярного эпителия, а уровень NGAL в моче – показатель дистрофии эпителия канальцев у пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита [31]. У пациентов с ХБП, связанными с обострением хронического гломерулонефрита, уровни u-NGAL повышены и коррелируют с уровнями сывороточного креатинина, СКФ и протеинурией [32].

Персистирующая протеинурия – не только признак почечного повреждения, которое может быть вызвано различными факторами, но и частая причина канальцевых повреждений, приводящих к хронической почечной недостаточности. Однако долгое время оставалось неясным, связаны ли уровни NGAL с тяжестью протеинурии и можно ли использовать уровни u-NGAL для прогнозирования ответа на терапию. С целью выяснения корреляции было проведено ис-

следование, в ходе которого уровни u-NGAL измерялись у 43 больных с макропротеинурией, имевших гломеруломерулярную патологию (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, фокально-сегментарный гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений и мембранозную нефропатию) до начала лечения и через 12 мес от начала терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или иммуномодулирующие препараты). Были получены данные, согласно которым уровни u-NGAL до и после проведения терапии имели прямую корреляционную зависимость с тяжестью протеинурии и не коррелировали с изменением СКФ. Максимальное снижение уровня u-NGAL в среднем до 7,4 нг/мл (1,6–66,1 нг/мл) отмечалось в группе, достигшей полной ремиссии, и его значение было приближено к таковому в группе сравнения [33].

В одном из проведенных исследований в течение 18 мес наблюдали 90 пациентов с ХБП 2–4 стадий, развившейся на фоне первичного хронического гломерулонефрита. В исследование были включены больные, у которых не менее 5 мес сохранялась стабильная почечная функция. Диагностическими критериями первичного хронического гломерулонефрита были: наличие клубочковой протеинурии и/или гематурии на протяжении не менее 1 года, а также исключение вторичного гломерулонефрита или наследственного нефрита. Корреляция u-NGAL с различными параметрами, включавшими в себя сывороточный креатинин, мочевую кислоту и фосфат кальция, показала значительную положительную связь ( $r=0,30$ ), в то время как скорость клубочковой фильтрации, общий холестерин и сывороточный фосфор показали значимую обратную связь. Базовые уровни u-NGAL равнялись 1,78±2,08 нг/мл у пациентов со 2 стадией ХБП, 3,34±2,74 нг/мл – при 3 стадии и 3,70±0,18 нг/мл при 4. У лиц с прогрессирующей ХБП базовые уровни u-NGAL были существенно выше (стадия 2 = 3,37±0,20 нг/мл, стадия 3 = 4,98±0,19 нг/мл, стадия 4 = 6,77±0,16 нг/мл), чем у пациентов без прогрессирования заболевания (стадия 2 = 3,09±1,10 нг/мл, стадия 3 = 4,04±1,80 нг/мл, стадия 4 = 4,406±2,13 нг/мл). Чувствительность определения u-NGAL при оценке прогрессирования ХБП равнялась 93,08%, а специфичность – 71,43% соответственно [34].

В другом исследовании проводили определение уровней липокалина-2 у 55 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет со стероидрезистентным нефротическим синдромом. В активной стадии болезни находились 18 детей, в стадии ремиссии –

37 (в неполной 15, в полной 22) пациентов. Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию (преднизолон, сандиммун неорал, селлсепт или их комбинации). СКФ (по формуле Шварца) у всех детей была выше 60 мл/мин. Контрольная группа включала 14 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 16 лет. В активной стадии стероидрезистентного нефротического синдрома уровень липокалина-2 в крови был выше (57,3 нг/мл), чем в референтной группе (23 нг/мл). Между собой группы с протеинурией нефротического уровня, небольшой протеинурией и ее отсутствием по содержанию липокалина-2 в крови не различались. Уровни u-NGAL /креатинин были повышены у 77,8% детей в активной стадии, у 62,5% детей – в стадии неполной ремиссии и у 33% – в стадии полной ремиссии. Также уровень u-NGAL/креатинин коррелировал с уровнем протеинурии в независимости от стадии заболевания. Связи уровня липокалина-2 в крови с протеинурией обнаружено не было [35].

#### **NGAL при ХБП, ассоциированной с артериальной гипертензией**

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается одной из ведущих причин прогрессирования нефропатий. Это связано в первую очередь с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), основным эффектом которой является ангиотензин II (А-II). А-II усиливает пролиферацию мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, миграцию макрофагов/моноцитов, воспалительные процессы, происходит нарастание эндотелиальной дисфункции, жесткости сосудов. Как итог, возникает ХБП, которая ухудшает течение уже имеющейся АГ и является одной из основных причин резистентности больных к антигипертензивной терапии [36].

В связи с этим очевидно, что более своевременное выявление начальных признаков гипертензивной нефропатии позволяет сформулировать принципы ранней, эффективной и безопасной терапии пациентов с кардиоренальной патологией и замедляет прогрессирование АГ.

Были проведены ряд многочисленных исследований, в ходе которых выяснили, что определение липокалина при ХБП в результате АГ может быть информативным [37, 38]. Согласно полученным данным, уровни NGAL и цистатина С в сыворотке крови выше при наличии у пациента АГ [39], а увеличение уровня данного маркера в сыворотке крови и моче происходит при начальной АГ у детей [40].

G. Aksan и соавт. в своем исследовании показали значительное повышение уровня NGAL в сыворотке крови у пациентов с АГ и отсутствием снижения артериального давления (АД) в ночные часы, а также у пациентов с нормальными показателями индекса ночного снижения АД по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Также была отмечена корреляция уровня NGAL с уровнем АД по данным суточного мониторинга АД [41].

Таким образом, поскольку на более раннем этапе развития АГ характерно именно тубулоинтерстициальное повреждение почек, маркером которого является u-NGAL, его определение дает ценную прогностическую информацию о раннем начале и развитии в дальнейшем гипертонической нефропатии.

#### **NGAL как маркер ХБП при диабетической нефропатии**

У 56 пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД 2), распределенных на 3 группы в зависимости от уровня альбуминурии (нормоальбуминурия, микроальбуминурия и макроальбуминурия) определяли сывороточный и мочевой уровни NGAL. Во всех трех группах уровни NGAL в моче и сыворотке были повышены и имели положительную корреляционную связь с тяжестью ренальной патологии. Важно, что повышение уровня u-NGAL было выявлено у пациентов с нормоальбуминурией. Уровни NGAL в моче и сыворотке возрастали параллельно с тяжестью патологии и достигали максимума у больных с манифестируемой диабетической нефропатией. Была обнаружена достоверная корреляционная связь между уровнями s-NGAL, u-NGAL и сывороточным креатинином, а также между u-NGAL и протеинурией с альбуминурией. На основании полученных данных авторы предположили, что измерение u-NGAL может стать полезным и неинвазивным методом для обнаружения почечных нарушений у диабетических пациентов и ранней диагностики начинающейся нефропатии [42].

В другом исследовании проводили наблюдение за 74 пациентами с СД 2, которых разделили на три группы (нормо-, микро- и макроальбуминурия согласно уровню секреции альбумина в течение 24 ч). Во всех трех группах измерялись уровни s-NGAL, u-NGAL и другие клинические параметры. Исследование проводилось в течение 12 мес. Через один год повторили измерение всех показателей. При анализе данных проведенных измерений было отмечено, что наблюдается тенденция к повышению u-NGAL, связанная с прогрессированием нормо-, микро- и

макроальбуминурии, при этом уровни u-NGAL положительно коррелируют с цистатином С, азотом мочи, сывороточным креатинином и отрицательно с СКФ. Уровни s-NGAL отрицательно коррелировали с цистатином С и азотом мочи. Было сделано заключение, что уровни s-NGAL и u-NGAL являются чувствительными предикторами прогрессирования диабетической нефропатии при СД 2, однако u-NGAL может быть более значимым маркером для оценки степени повреждения ренальных функций [43]. S.S. Kim и соавт., по результатам исследования 118 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа также установили достоверную корреляцию между уровнем u-NGAL и микроальбуминурией [44].

#### **u-NGAL и волчаночный нефрит**

Проводили наблюдение как среди взрослых пациентов с волчаночным нефритом (медианные уровни u-NGAL составляли 19,3 нг/мл, в контрольной группе – 4 нг/мл) [45], так и среди педиатрических пациентов, у которых были получены аналогичные со взрослыми результаты. Уровни u-NGAL в большей степени коррелировали с тяжестью заболевания, чем уровни s-NGAL [46].

Недавно опубликованные результаты позволяют с уверенностью считать, что измерение уровня u-NGAL в динамике позволяет прогнозировать утяжеление волчаночного нефрита у детей, при этом уровни s-NGAL колеблются в широком диапазоне и достоверной корреляции с повышением тяжести ренального заболевания не имеют. Таким образом, u-NGAL можно считать новым маркером тяжести почечной патологии при волчаночном нефрите у детей [46, 47].

#### **Заключение**

Традиционно используемые в нефрологии маркеры почечного повреждения, отражающие функциональные изменения паренхимы почек, являются более поздними по отношению к нарушению структуры нефрона. Данное обстоятельство определяет необходимость изучения биомаркеров повреждения почек для более ранней диагностики патологических процессов в паренхиме почек. В последние годы часть маркеров, хорошо зарекомендовавших себя для ранней диагностики острого почечного повреждения, к числу которых относится и NGAL, стала применяться для оценки степени выраженности хронического повреждения и темпов прогрессирования хронической почечной патологии. На основании полученных результатов исследований можно сделать вывод, что определение NGAL в сыворотке крови

и моче может быть использовано для уточнения состояния функций почек и оценки выраженности тубулоинтерстициальных изменений при развитии хронической болезни почек различной этиологии как у детей, так и у взрослых. Повышение уровня NGAL в крови и моче отмечается значительно раньше, чем стандартных маркеров ХБП. Как видно из приведенных данных, исследование u-NGAL позволяет диагностировать поражение почек на ранней стадии, что позволит в максимально ранние сроки назначать нефропротективную терапию тем пациентам, которые в ней нуждаются. В свою очередь вовремя начатая и адекватная нефропротекция будет способствовать замедлению прогрессирования хронической болезни почек. Учитывая простоту и доступность метода определения u-NGAL ряд авторов рекомендуют его как неинвазивный, доступный в амбулаторной практике маркер для диагностики и оценки темпов прогрессирования ХБП.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Kjeldsen L, Okamoto K, Arito M et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood* 1994;83:799–807
- Chu ST, Lin HJ, Huang HL, Chen YH. The hydrophobic pocket of 24p3 protein from mouse uterine luminal fluid: fatty acid and retinol binding activity and predicted structural similarity to lipocalins. *J Pept Res* 1998;52:390–397
- Bao G, Clifton M, Hoette TM et al. Iron traffics in circulation bound to a siderocalin (Ngal)-catechol complex. *Nat Chem Biol* 2010;6:602–609
- Xuang HL, Chu ST, Chen YH. Ovarian steroids regulate 24p3 expression in mouse uterus during the natural estrous cycle and the preimplantation period. *J Endocrinol* 1999;162:11–19
- Borregaard N, Cowland JB. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals* 2006;19:211–215
- Aigner F, Maier HT, Schwelberger HG et al. Lipocalin-2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart. *Am J Transplant* 2007; 7:779–788
- Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45:17–23
- Owen HC, Roberts SJ, Ahmed SF, Farquharson C. Dexamethasone-induced expression of the glucocorticoid response gene lipocalin 2 in chondrocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2008; 294:1023–1034
- Yan QW, Yang Q, Mody N et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56:2533–2540
- Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, Green MR. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation. *Science* 2001; 293:829–834
- Yang J, Goetz D, Li JY et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002;10:1045–1056
- Gómez R, Conde J, Scotecce M et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:528–536
- Flo TH, Smith KD, Sato S et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004;432:917–921
- Devireddy LR, Hart DO, Goetz DH, Green MR. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production. *Cell* 2010;141:1006–1017
- Nairz M, Haschka D, Demetz E et al. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol* 5: 2014:152
- Srinivasan G, Aitken JD, Zhang B et al. Lipocalin 2 deficiency dysregulates iron homeostasis and exacerbates endotoxin-induced sepsis. *J Immunol* 2012; 189:1911–1919
- Zhao H, Konishi A, Fujita Y et al. Lipocalin 2 bolsters innate and adaptive immune responses to blood-stage malaria infection by reinforcing host iron metabolism. *Cell Host Microbe* 2012;12:705–716
- Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 14 (2003), pp. 2534–2543
- Dent CL, Ma Q, Dastrala S et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 11 (2007), p. R127
- Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Sitniewska E et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2–4 chronic kidney disease. *Ren Fail* 30 (2008), pp. 625–628
- Ko GJ, Grigoryev DN, Linfert D et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI to CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 298 (2010), pp. F1472–F1483
- Aghel A, Shrestha K, Mullens W et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 16 (2010), pp. 49–54
- Viau A, El Karoui K, Laouari D et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* 120 (2010), pp. 4065–4076
- Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 127–132
- Meldrum KK, Hile K, Meldrum DR et al. Simulated ischemia induced renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor- $\kappa$ B dependent mechanism. *J Urol* 2002; 168: 248–252
- Mishra J, Mori K, Ma Q et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004; 24: 307–315
- Flo TH, Smith KD, Sato S et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–921
- Mitsnefes M, Kathman T, Mishra J et al. Serum NGAL as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 101–108
- Bolignano D, Coppolino G, Campo S et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transpl* 2008; 23: 414–416
- Kwon O, Phillips CL, Molitoris BA. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells. *Am J Physiology Renal Physiology* 2002. Vol. 282: 1012–1019
- Kraydaschenko OV, Abramov AV, Dolinnaya MA. Role of biomarkers in estimation of renal tubulointerstitial tissue damage in patients with chronic glomerulonephritis. *Lik Sprava* 2015; (3-4): 61–65
- Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 255–258
- Bolignano D, Coppolino G, Lacquaniti A et al. Pathological and prognostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in macroproteinuric patients with worsening renal function. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31(4):274–279
- Munna LP, Rekha S, Ravi M et al. Prognostic significance of urinary NGAL in chronic kidney disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2015; 8; 139–144
- Вознесенская ТС, Бершова ТВ, Сергеева ТВ. Липокалин как маркер хронической болезни почек у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. *Российский педиатрический журнал* 2013; 5: 20–25 [Voznesenskaya TS, Bershova TV, Sergeeva TV. Lipocalin as a marker of chronic kidney disease in children with steroid-resistant nephrotic syndrome.

Rossiiskij pediatricheskij zhurnal 2013; 5: 20-25]

36. Миронова СА, Звартау НЭ, Конради АО. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия* 2016; 22 (6): 536-550 [Mironova SA, Zvartau NEH, Konradi AO. Kidney damage in hypertension: can we trust old markers? *Arterial'naya gipertenziya* 2016; 22 (6): 536-550]

37. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Kimura K et al. Urinary fatty acid binding protein in renal disease. *Clin Chim Acta* 2006; 374 (1-2): 1-7

38. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (2): 265-273

39. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(2): 153-156

40. Blumczynski A, Soltysiak J, Lipkowska K et al. Hypertensive nephropathy in children – do we diagnose early enough? *Blood Press* 2012; 21 (4): 233-239

41. Aksan G, Inci S, Nar G et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med* 2015; 38 (2): E53-62

42. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32(2):91-98

43. Yang YH, He XJ, Chen SR et al. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine* 2009;36(1):45-51

44. Kim SS, Song SH, Kim IJ et al. Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2014 Nov;30(8):736-741

45. Pitashny M, Schwartz N, Qing X et al. Urinary lipocalin-2 is associated with renal disease activity in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6):1894-903

46. Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 403-412

47. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum* 2009; 60(9):2772-2781

#### Сведения об авторах:

Доц. Еремеева Алина Владимировна, канд. мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней. Тел.: 8-916-670-14-87, E-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

Eremeeva Alina Vladimirovna, MD, PhD Associate prof. of the Chair of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991; Tel.: +7-916-670-14-87; E-mail: alinaeremeeva@yandex.ru.

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, заместитель директора по научной работе. Тел.: 8-916-634-34-53, E-mail: vvdlin@mail.ru

Professor Dlin Vladimir Viktorovich, MD, PhD, DMedSci Deputy Director for Science, Yu. E. Veltishchev Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 2 Taldomskaya St., Moscow, Russia, 125412; Tel.: +7-916-634-34-53; E-mail: vvdlin@mail.ru.

Проф. Корсунский Анатолий Александрович, д-р мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), зав. кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней. Тел.: 8-495-256-21-62, E-mail: dr\_kaa@mail.ru

Professor Korsunsky Anatoly Alexandrovich, MD, PhD, DMedSci Head of the Chair of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991; Tel.: +7-495-256-21-62; E-mail: dr\_kaa@mail.ru

Зайкова Наталья Михайловна, канд. мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней. Тел.: 8-964-529-90-49, E-mail: nataliazaikova@mail.ru

Zaikova Natalia Mikhailovna, MD, PhD Assistant of the Chair of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991; Tel: +7-964-529-90-49; E-mail: nataliazaikova@mail.ru

Бондаренко Елена Дмитриевна, канд. мед. наук 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ассистент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней. Тел.: 8-916-098-75-63, E-mail: alenkabond@gmail.com

Bondarenko Elena Dmitrievna, MD, PhD Assistant of the Chair of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991; Tel.: +7-916-098-75-63; E-mail: alenkabond@gmail.com

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 01.03.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 01.03.2018

Accepted for publication: 22.05.2018

© Б.Г.Лукичев, А.Ш.Румянцев, В.Акименко, 2018

УДК 616.61-036.12 : 612.336.3

Для цитирования: Лукичев БГ, Румянцев АШ, Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. Нефрология 2018; 22 (4): 57–73

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73

For citation: Lukichev BG, Rumyantsev ASH, Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney diseases. Message one. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 57–73 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73

*Б.Г. Лукичев<sup>1,\*</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>1,2</sup>, В. Акименко<sup>1</sup>*

## МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК. СООБЩЕНИЕ ПЕРВОЕ

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета; <sup>2</sup>афедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

*B.G. Lukichev<sup>1</sup>, A.Sh. Rumyantsev<sup>1,2</sup>, V. Akimenko<sup>1</sup>*

## COLONIC MICROBIOTA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. MESSAGE ONE

<sup>1</sup>Department of propedeutics of internal diseases of First Pavlov St. Petersburg State Medical University, <sup>2</sup>Department of Faculty Therapy of Saint Petersburg State University, Russia

### РЕФЕРАТ

Интерес к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании гомеостаза при хронической болезни почек является традиционным. Он послужил, в частности, отправной точкой для создания энтеросорбентов. Однако, если ранее основное внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ, то в последнее время предметом интереса стала кишечная микробиота. Первая часть обзора литературы на эту тему посвящена вопросам терминологии, нормальной физиологии микробиоты толстой кишки. Дана подробная характеристика дисбиоза. Отражены особенности основных групп микроорганизмов. Представлены гипотетические и подтвержденные взаимосвязи оси кишечник–почки. Обсуждены патогенетические механизмы влияния дисбиоза толстой кишки на процессы местного и системного воспаления. Дебатированы влияния дисбиоза на состояние паренхимы почек и его участие в прогрессировании ХБП.

**Ключевые слова:** микробиота, дисбиоз, хроническая болезнь почек

### ABSTRACT

Interest in studying the role of the gastrointestinal tract in maintaining homeostasis in chronic kidney disease is a traditional one. It served, in particular, as a starting point for the creation of enterosorbents. However, if earlier the main attention was paid to the mechanical removal of a number of potentially dangerous biologically active substances, recently an intestinal microbiota has become an object of interest. The first part of the literature review on this topic is devoted to questions of terminology, the normal physiology of the colon microbiota. A detailed description of dysbiosis is given. The features of the main groups of microorganisms are reflected. The hypothetical and confirmed interrelations of the intestine-kidney axis are presented. The pathogenetic mechanisms of the colon dysbiosis influence on the processes of local and systemic inflammation are discussed. The influence of dysbiosis on the state of the kidney parenchyma and its participation in the progression of CKD are debated.

**Keywords:** microbiota, dysbiosis, chronic kidney disease

Интерес к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании гомеостаза при хронической болезни почек (ХБП) является традиционным. Изучение особенностей механизмов пристеночного пищеварения с образованием потенциально токсичных продуктов в условиях снижения детоксикационной функции почек послужило, в частности, отправной точкой для создания эн-

теросорбентов [1]. Однако, если ранее основное внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ [2], то в последнее время предметом интереса стала кишечная микробиота [3].

Кишечник является средой обитания для сложного и динамичного консорциума бактерий, играющих важную роль в поддержании здоровья. В физиологических условиях микробиота обеспечивает комплементарные функции, участвуя в метаболических процессах, которые человеческий

\*Лукичев Б.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65

организм не может осуществлять в полной мере [4]:

- переваривание сложных полисахаридов [5];
- эндогенный синтез и регуляция пула некоторых витаминов и аминокислот [6];
- метаболизм желчных кислот [7];
- деградация пищевых оксалатов [8];
- функционирование иммунной системы [9].

Известно, что ряд аминокислот не ассимилируются в кишечнике человека. Вместе с тем, в толстой кишке обитает значительное количество бактерий, способных ферментировать белки и аминокислоты. Считается, что основными участниками ферментации лизина или пролина являются бактерии рода *Clostridium*, тогда как бактерии рода *Peptostreptococcus* genus являются ключевыми для ферментации глутамата и триптофана. Кроме них заметную роль в метаболизме аминокислот в толстой кишке играют бактерии родов *Fusobacterium*, *Bacteroides* и *Veillonella* и виды *Megasphaera elsdenii* и *Selenomonas ruminantium* [10]. Стоит уточнить, что в литературе встречаются два термина, имеющие отношение к обмену белков, сходные по написанию, но различные по смыслу: пул аминокислот (их общее количество) и аминокислотный профиль (концентрация отдельных аминокислот в составе пула). К сожалению, в ряде публикаций, в том числе, обзорных статей, эти понятия смешивают, что ведет к необоснованным выводам.

Взаимодействию бактерий и аминокислот присущи некоторые особенности. Так, с одной стороны, показано, что резидентные микроорганизмы определяют распределение аминокислот в кишечнике мышей [11]. С другой – в модельных экспериментах преобладающие виды бактерий существенно различаются в зависимости от профиля аминокислот, добавляемых к среде в чашке Петри. [12]. Следовательно, аминокислоты могут быть катаболизированы различными путями и использованы, в том числе, для продукции компонентов бактериальных клеток. А значит, разнообразный характер метаболизма аминокислот у резидентных видов кишечной микробиоты может приводить как к благоприятным, так и неблагоприятным воздействиям на организм хозяина.

На общий профиль микробиоты кишечника могут влиять различные факторы, среди которых ведущую роль отводят следующим трем:

1. особенности организма хозяина (генетика, диета, общее здоровье, состояние пищеварительной системы, употребление наркотиков и врожденный и адаптивный иммунитет);

2. микробиологические факторы (конкуренция на питательных и адгезионных участках, метаболическая кооперация и бактериальный антагонизм);

3. факторы окружающей среды (локальный pH, наличие субстратов, окислительно-восстановительный потенциал и регион проживания).

При этом несомненно высокая значимость диеты, которая оказывает разностороннее влияние на профиль и функционирование микробиоты кишечника [13]. Модификация аминокислотного и белкового состава диеты может представлять собой стратегический подход для регуляции популяции бактерий, обладающих ферментами для переваривания аминокислот и вторично – влиять на организм хозяина. В связи с этим важно проанализировать результаты предыдущих исследовательских проектов определения влияния источников диетических белков на общий профиль микробиоты кишечника.

В среднем микробиота человека состоит из десятков тысяч видов бактерий с широким метаболическим потенциалом [14]. Преобладающими бактериальными группами в ЖКТ взрослого человека являются бактероиды, фирмикуты и актинобактерии [15]. В кишечнике жителей северных широт преобладающей формой являются фирмикуты. Учитывая факторы риска развития и прогрессирования ХБП, стоит подчеркнуть, что ожирение ассоциируют с увеличением доли фирмикутов и снижением – бактероидов [16], а снижение избыточной массы тела на фоне гипокалорийной диеты сопровождается увеличением популяции бактероидов [17]. В табл. 1 приведены данные о численности отдельных видов микробиоты кишечника у пациентов с ожирением.

Метаболическая активность микробиоты кишечника не только направлена на обеспечение собственных потребностей, но также способствует извлечению калорий из компонентов пищи для их последующего использования организмом хозяина. В частности, это может быть одной из причин увеличения массы тела у пациентов, не потребляющих избыточное количество пищи. В качестве аргумента можно привести результаты изящной серии классических экспериментов F. Backhed и соавт. [27], которые обнаружили, что у молодых мышей содержание жира в организме на 40–47% выше, чем у животных, не содержащих микроорганизмов (*germ-free*), даже тогда, когда они потребляют меньше пищи. После трансплантации микробиоты дистальных отделов кишеч-

Таблица 1 / Table 1

**Численность отдельных видов микробиоты кишечника у пациентов с ожирением**

**The number of individual types of intestinal microbiota in patients with obesity**

Виды бактерий	Численность		Источник
	увеличена	снижена	
<b>Actinobacteria</b>			
Bifidobacterium (genus)		+	[18]
Bifidobacterium animalis		+	[19]
<b>Euryarchaeota</b>			
Methanobrevibacter smithii	+	+	[18; 20]
<b>Firmicutes</b>			
Oscillospira (sp)		+	[21]
Clostridium cluster XIVa	+		[18; 22]
Roseburia intestinalis	+		[22; 23]
Eubacterium rectale	+		[15; 21; 23]
Faecalibacterium prausnitzii		+	[22; 24]
Lactobacillus (genus)	+		[25; 26]
Lactobacillus casei/paracasei		+	[19]
Lactobacillus reuteri	+		[19]
<b>Bacteroidetes</b>			
Bacteroides (genus)	+		[20; 23]
Bacteroides vulgates		+	[22; 25]
Bacteroides uniformis		+	[22]
Alistipes (genus)		+	[22]

ника от нормальных мышей гнотобиотическим мышам у последних отмечалось увеличение массы жира в течение 2 нед на 60% без увеличения потребления пищи или снижения энергозатрат. В дальнейшем у экспериментальных животных выявляли резистентность к инсулину, гипертрофию адипоцитов и повышение уровней лептина и глюкозы в сыворотке крови. Такой результат подтверждает гипотезу о том, что состав микробиоты кишечника влияет на количество энергии, извлекаемой из рациона.

**Структура и функциональная значимость микробиоты толстой кишки**

В толстой кишке обитают 70% всех микроорганизмов, населяющих организм человека [28]. Толстая кишка и населяющая ее микробиота выполняют роль уникального естественного биореактора с идеальными условиями для осуществления метаболических функций. В ее полости стабильно поддерживается температура в 38 °С, постоянно поступают разнообразные субстраты: непереваренная пища, слизь, слущенные эпителиоциты из вышележащих отделов ЖКТ и ферменты, продуцируемые как железами пищеварительного тракта, так и собственными микроорганизмами. К этому следует добавить постоянное движение как

субстратов, так и ферментов вследствие моторики кишки.

Здесь уместно вспомнить о термине «эндосимбионт». Его применяют для обозначения микроорганизма, живущего внутри другого организма (хозяина) и приносящего ему пользу. Попутно стоит упомянуть о том, что термин «симбиоз» в англоязычной литературе используется в широком смысле – для обозначения группы взаимоотношений – мутуализма, комменсализма и паразитизма. При этом, эндосимбионтами обычно называют лишь организмы, которые находятся с хозяевами во взаимовыгодных (мутуалистических) взаимоотношениях. Эндосимбиоз широко распространен в биосфере и играет важную роль в функционировании большинства экосистем. Из классических работ известно, что большая часть эндосимбионтных бактерий располагаются пристеночно (мукозная микрофлора) в виде микроколоний, фиксированных на эпителиоцитах толстой кишки благодаря наличию на их поверхности лектинов. Лектины – белковые соединения, они содержат гликопротеины и комплементарны рецепторам на наружной мембране колоноцитов, в состав которых входят сфинголипиды [29]. Микроколонии бактерий защищены от внешних воздействий особой биопленкой. В ее состав входят экзополисахариды микробного происхождения и секрет бокаловидных клеток муцин. Через образующийся экзополисахаридно-муциновый матрикс происходит обмен веществ между бактериями и содержимым толстой кишки. Меньшая часть микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, располагаются в ее просвете, а значит, не имеют постоянной локализации [30, 31]. Помимо этого, кишечный эпителий непрерывно обновляется, причем полная его замена происходит каждые 2–4 сут [32]. Отторгнутые колоноциты вместе с фиксированными на их наружной мембране микроколонирами бактерий «сбрасываются» в полость кишки (до 250 г/сут) и выделяются с каловыми массами, которые на 30–55% состоят из микробных тел [33, 34].

**Состав микрофлоры**

Нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта человека представляет собой систему множества микробиоценозов. Известны более 10 000 видов микробов, населяющих кишечник. Из них 62% мало изучены, а более 99% – не культивируются или плохо культивируются. Стабильность микробиоты человека формируется к 7 годам и во многом зависит от характера питания, сначала в детском возрасте, а потом и у

взрослого человека. Кроме того, различные внутренние и внешние факторы могут вызывать изменение состава и свойств кишечной микрофлоры, нарушать ее локальные и системные функции.

Толстая кишка обладает самой высокой плотностью распределения микроорганизмов в теле человека. В ней содержится  $10^{12}$  КОЕ микроорганизмов, что составляет практически 30% сухой массы фекалий. Здесь обнаружены более 500 видов представителей микробиоценоза. При этом число анаэробных микроорганизмов в 1000 раз превышает число аэробных. Микрофлора толстой кишки распределяется так, что имеет место преобладание ее в просвете толстой кишки над микрофлорой, находящейся в слизистом слое. Тесный контакт между отдельными представителями микрофлоры, продуктами их метаболизма, слизистым слоем и химусом обеспечивает синергетическое взаимодействие между ними. Кишечник, как и сосуды, с точки зрения формы, представляет собой вариант трубки. Однако, в отличие от последних, его отделы имеют в своей структуре дополнительный слой, прилежащий к слизистой оболочке – биопленку сообщества бактерий.

#### Распределение, локализация и роль микробиоты в желудочно-кишечном тракте

В табл. 2 и 3 представлено распределение и локализация микробиоты в желудочно-кишечном тракте [35].

Всю доступную для культивирования нормальную микрофлору условно подразделяют на облигатную анаэробную (70%; в основном бифидобактерии и бактероиды), факультативную (10%; в основном кишечные палочки, лактобациллы и энтерококки) и транзиторную (0,01%; преимущественно стафилококки, клостридии, протей, грибы) [36]. Отношение анаэробов к аэробам достаточно постоянно и составляет в среднем 10:1 независимо от исследуемой области, будь то кишечник или, например, кожа [37]. Это связано с особенностями строения слизистой оболочки. В норме поверхность энтероцитов покрыта толстым (около 0,5 мм) слоем слизи, главными компонентами которой являются гликопротеины. Слизь, прежде всего, предохраняет клетки от механического повреждения и облегчает движение пищи по пищеварительному тракту. Со стороны просвета кишечника слизистый гель непроницаем для высокомолекулярных соединений с молекулярной массой более 1 кДа, хотя в обратном направлении могут транспортироваться IgA, альбумин и другие белки значительно большего размера. Однако пепсин способен постепенно расщеплять глико-

Таблица 2 / Table 2

### Состав кишечной микрофлоры в зависимости от возраста The composition of the intestinal microflora, depending on the age

Группы микроорганизмов	Возраст		
	< 1 года	1–60 лет	>60 лет
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	$10^9-10^{10}$	$10^9-10^{10}$
Лактобактерии	$10^6-10^7$	$10^7-10^8$	$10^6-10^7$
Бактероиды	$10^7-10^9$	$10^9-10^{10}$	$10^{10}-10^{11}$
Фузобактерии	$< 10^6$	$10^8-10^9$	$10^8-10^9$
Вейлонеллы	$< 10^5$	$10^5-10^6$	$10^5-10^6$
Эубактерии	$10^6-10^7$	$10^9-10^{10}$	$10^9-10^{10}$
Пептострептококки	$< 10^5$	$10^9-10^{10}$	$10^{10}$
Клостридии (лецитинопозитивные)	$< 10^5$	$< 10^5$	$< 10^5$
Клостридии (лецитинонегативные)	$< 10^7$	$10^7-10^8$	$10^8-10^9$
Энтеробактерии: Escherichia coli (с типичными свойствами)	$10^7-10^8$	$10^7-10^8$	$10^7-10^8$
другие энтеробактерии	$< 10^4$	$< 10^7$	$< 10^7$
Энтерококки	$10^6-10^7$	$10^7-10^8$	$10^6-10^7$
Стафилококки: Staphylococcus epidermidis; Staphylococcus aureus	$< 10^5$ $< 10^1$	$10^4$ $< 10^2$	$< 10^3$ $< 10^2$
Аэробные бациллы	$< 10^3$	$< 10^5$	$< 10^5$
Грибы рода Candida	$< 10^3$	$< 10^4$	$< 10^4$

Таблица 3 / Table 3

### Состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта у здоровых взрослых The composition of microflora of various parts of the gastrointestinal tract in healthy adults

Виды бактерий	Средняя концентрация микроорганизмов (в 1 мл или 1 г)			
	Желудок	Тошая кишка	Подвздошная кишка	Толстая кишка
Общее количество	$0-10^3$	$0-10^5$	$10^2-10^7$	$10^{10}-10^{12}$
<b>Анаэробы</b>				
Бактероиды	Редко	$0-10^3$	$10^3-10^7$	$10^{10}-10^{12}$
Бифидобактерии	Редко	$0-10^4$	$10-10^9$	$10^8-10^{12}$
Энтерококки	Редко	$0-10^3$	$10^2-10^6$	$10^{10}-10^{12}$
Клостридии	Редко	Редко	$10^2-10^6$	$10^6-10^9$
Эубактерии	Редко	Редко	Редко	$10^9-10^{12}$
<b>Аэробы</b>				
Энтеробактерии	$0-10^2$	$0-10^3$	$10^2-10^7$	$10^4-10^{10}$
Стрептококки	$0-10^2$	$0-10^4$	$10^2-10^6$	$10^5-10^{10}$
Стафилококки	$0-10^2$	$0-10^3$	$10^2-10^5$	$10^4-10^9$
Лактобактерии	$0-10^2$	$0-10^4$	$10^2-10^5$	$10^4-10^{10}$
Грибы	$0-10^2$	$0-10^2$	$10^2-10^4$	$10^4-10^6$

протеины на субъединицы. Поэтому разрушение слизи в норме сбалансировано ее непрерывным образованием и секрецией из бокаловидных клеток. В области, непосредственно прилегающей к эпителию, благодаря работе натриевых насосов на плазматических мембранах эпителиоцитов и своеобразию структуры поверхностных гликопротеидов поддерживается отрицательный потенциал. В различных отделах кишечника величина его колеблется от  $-50$  до  $-220$  мВ, что обуславливает отсутствие в данной зоне кислорода и его токсичных метаболитов (супероксид-анион и т.д.). Этим же, в значительной мере, объясняется и «этажность» расселения различных видов бактерий: в непосредственном адгезивном контакте с эпителием находятся строгие анаэробы (бифидобактерии, бактероиды), далее располагаются факультативные анаэробы, еще выше – аэробы.

Совокупность микрофлоры толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое микроколонии. Количественный и качественный состав полостной микрофлоры в отличие от микрофлоры слизистого слоя определяется поступлением неперевариваемых пищевых волокон и поэтому наиболее изменчив. Бифидо- и лактобактерии фиксируются на неперевариваемых в тонкой кишке полисахаридах, олигосахаридах и других макромолекулах, образуют на них колонии и используют их же в качестве субстратов своих ферментативных реакций. Поэтому пищевые волокна наделяют пребиотическими свойствами. Структура, распределение и тесное морфофункциональное взаимодействие микрофлоры с пристеночными слоями апикальной мембраны толстой кишки создают целостный микробно-тканевой комплекс, состоящий из микрофлоры, неперемешивающегося водного слоя, слоя слизи и углеводной оболочки.

### **Бифидобактерии**

В настоящее время идентифицировано 24 вида бифидобактерий (от лат. *bifidus* – раздвоенный, расщепленный надвое), объединенных в род *Bifidobacterium*, который относится к семейству *Actinomycetaceae*. Все виды бифидобактерий при первичном выделении являются строгими анаэробами, однако, в присутствии углекислого газа они могут стать толерантными к кислороду, что может иметь значение у пациентов с метеоризмом. Они представлены грамположительными клетками, не образуют спор и капсул, неподвижные, представляют собой переменные по форме палочки размерами  $0,5-1,3 \times 1,5-8$  мкм, по форме

прямые, изогнутые, разветвленные, раздвоенные Y- или V-формы, булавовидные, лопатовидные. Микроскопическая картина каждого вида бифидобактерий имеет особенности по размеру, форме и расположению клеток. Ветвление происходит в среде, неполноценной в отношении источников питания. Появление полиморфных клеток у бифидобактерий индуцируется катионами одновалентных металлов: калия, натрия, лития, цезия, а также исключением из среды культивирования одной из четырех аминокислот: DL-аланина, DL-серина, DL-аспарагиновой кислоты, L(+)-глутаминовой кислоты, смесь которых предотвращает ветвление клеток.

Для размножения бифидобактерий оптимальной является температура  $37-41$  °C и pH  $6,0-7,0$ . При pH ниже 4,5 и выше 8,5 рост микроорганизмов прекращается. Многие виды нуждаются в биотине, пантотеновой кислоте, цистеине, рибофлавине, пуриновых и пиримидиновых основаниях, пептидах, аминоксахарах, коферменте А, олигосахаридах, некоторых ненасыщенных жирных кислотах и др. Для отдельных штаммов необходимы углекислый газ, аммиак, гистидин. Из аминокислот требуются лизин, пролин, серин, аланин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты. Некоторые штаммы бифидобактерий растут при наличии азотфиксирующих олигосахаридов – N-ацетил-глюкозамина, N-ацетил-галактозамина, N-ацетил-маннозамина и др., которые содержатся в женском молоке, но отсутствуют в коровьем.

Бифидобактерии являются хемоорганотрофами (прокариоты, которые в качестве источника энергии используют окислительно-восстановительные реакции), поэтому активно сбраживают сахарозу, галактозу, фруктозу, мальтозу, мелибиозу, раффинозу, лактозу и др. с образованием в основном уксусной и молочной кислот в молярном соотношении 3: 2. Образуются также примеси муравьиной и янтарной кислот, этанола. Бифидобактерии не продуцируют каталазы, масляную и пропионовую кислоты, не образуют индол, аммиак, сероводород, фенол, не восстанавливают нитраты. Они синтезируют витамины группы В ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ , никотиновую и фолиевую кислоты), витамин К, также незаменимые аминокислоты, при этом в качестве азота используют аммиак.

Бифидобактерии проявляют антагонистическую активность по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, разрушают некоторые канцерогенные вещества, образуемые представителями кишечной микрофлоры при

метаболизме азотсодержащих молекул, выполняя, таким образом, роль «второй печени».

### **Бактероиды**

В род *Bacteroides* (от греч. *bakterion*, палочка + *eidosis*, вид, форма) семейства *Bacteroidaceae*, отдела *Gractlicutes* включены прямые или изогнутые палочковидные бактерии 0,5–0,8×1–2 мкм, строгие анаэробы, не образуют спор (но могут образовывать капсулу), большинство – неподвижны. Бактероиды разделяют на группы *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides ureolyticus*. *Bacteroides fragilis* – основная группа бактериоидов нормальной микрофлоры кишечника, включает 9 видов неподвижных бактерий, образующих капсулу. Содержат эндотоксин, образуют нейраминидазу, гиалуронидазу и фибринолизин, часто неравномерно окрашиваются по Граму. Хемоорганотрофы, ферментируют углеводы и белки. Основными продуктами брожения являются янтарная, уксусная, молочная и изовалериановая кислоты. Участвуют в синтезе витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, K; абсорбции растворению кальция и железа. Бактероиды являются естественными антагонистами шигелл, сальмонелл, некоторых видов эшерихий. В связи с тем, что анаэробное культивирование является трудоемким и дорогостоящим процессом, во многих лабораториях бактериоиды не определяются.

На основе анализа микробиома в зависимости от преобладания того или иного вида бактерий в кишечнике некоторые авторы предлагают выделять энтеротипы. Этот термин обозначает устойчивые кластеры на основе микробного состава в образцах из кишечника человека, которые определяются преобладанием тех или иных ключевых родов бактерий и не являются популяционно- и континент-специфичными [15]:

- 1 тип. Бактероиды
- 2 тип. Превотелла
- 3 тип. Руминококки

К кишечной экосистеме типа Бактероиды принадлежат лакто- и бифидобактерии. В основном она характерна для людей, употребляющих большое количество белков и жиров животного происхождения. Бактероиды активно метаболизируют углеводы, в связи с чем снижают риск развития ожирения.

Кишечная система типа Превотелла представлена анаэробными неспороносными бактериями. Род Превотелла включает граммотрицательные полиморфные, неподвижные, неспороносные палочки, ферментирующие или частично ферментирующие углеводы, синтезирующие витамин B<sub>1</sub> и

фолиевую кислоту. Данный энтеротип в большей степени характерен для людей, употребляющих большое количество растительной пищи, особенно клетчатки и углеводов. Однако в процессе жизнедеятельности эти микроорганизмы способны синтезировать фосфолипазу А, которая может разрушать муцины и гликопротеиды слизи и повреждать слизистую оболочку кишечника.

Руминококки – род грамположительных неподвижных анаэробных неспороносных бактерий. Они играют ключевую роль в расщеплении целлюлозы из пищевых крахмалов (с образованием метана). Получаемую в результате энергию используют в первую очередь сами энтероциты. Эти микроорганизмы улучшают всасывание углеводов и способствуют внутриклеточному накоплению йодофильного полимера глюкозы. Поэтому с энтеротипом 3 связано увеличение риска ожирения. Вместе с тем, руминококки участвуют в синтезе бутановой (масляной) кислоты, которая является основным энергетическим материалом для энтероцитов. Кроме того, с ней связывают снижение риска развития рака и воспалительных заболеваний кишечника, улучшение аппетита. Снижая pH кишечного содержимого, масляная кислота создаёт неблагоприятные условия для жизни и развития условно-патогенной микрофлоры. Например, уменьшает колонизацию кишечника такими бактериями, как эшерихии, сальмонеллы, клостридии. Использование антибиотиков, применение конкретных диетических режимов, а также изменение режима питания в дальних путешествиях имеют ограниченное влияние на состав микробиоты. Внутривидовой состав Бактероидов и Фирмикут имеет значительно большее сходство, чем общей микробиоты. Микробиота кишечника содержит специфические для конкретного вида типы микроорганизмов, присутствие которых сохраняется на протяжении многих лет, однако, их относительное содержание может значительно изменяться. Поэтому статус энтеротипа представляется изменяющейся характеристикой микробиоты. Микробиота кишечника содержит определенное число облигатных представителей, и ее изменения во время взрослой жизни в первую очередь влияют на обилие, но не на наличие конкретных микробных видов [38]. Чёткие критерии определения энтеротипов отсутствуют; кроме того, результаты ряда исследований указывают на незначительное преобладание в биотопах организма ключевых бактериальных родов.

Толстая кишка человека представлена обширным, сложным и динамичным консорциумом

микроорганизмов. Они обеспечивают два важных процесса:

- участие в процессе локального расщепления остатков транзитного химуса из вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта и растительных волокон;
- регуляцию всасывания, моторики и образования энергии для обеспечения жизнедеятельности толстой кишки и макроорганизма.

Производство энергии является преимущественным процессом анаэробной ферментации, субстратами которой служат поли- и олигосахариды, а также некоторые другие вещества. В результате гликолиза образуется аденозинтрифосфат (АТФ). АТФ во всех клетках тела человека выполняет роль универсальной молекулы, с которой переносится энергия для обеспечения специфических функций клеток. Вырабатывая короткоцепочечные жирные кислоты, резидентные микроорганизмы благоприятно влияют на дифференцировку и пролиферацию энтероцитов, синтез биотина, фолиевой кислоты и витамина К. При этом они способны расщеплять непереваренные пищевые вещества, особенно углеводы и эндогенную слизь эпителиального происхождения, ускорять всасывание кальция, магния, железа. Метаболическая активность микрофлоры организма хозяина позволяет извлекать ценную энергию и различные субстраты, полезные как для целого организма, так и для роста и размножения собственных бактерий.

#### **Короткоцепочечные жирные кислоты**

Одним из важнейших эффекторов нормальной микрофлоры кишечника являются жирные кислоты с короткой цепью или короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). В процессе пищеварения из сливочного жира они образуются лишь в небольшом количестве. Основная их доля продуцируется микробиотой толстой кишки в результате ферментации полисахаридов и других неперевариваемых в тонкой кишке компонентов. При нормальном пищеварении эти вещества поступают в толстую кишку, поскольку не могут быть утилизированы макроорганизмом в связи с отсутствием соответствующих ферментных систем. Перевариваемые углеводы, такие как глюкоза и лактоза, в норме практически полностью расщепляются в тонкой кишке, но они не служат источниками энергии для толстой кишки, хотя кишечные бактерии и могут их утилизировать. Собственные анаэробные бактерии толстой кишки расщепляют полисахариды растительных волокон путем анаэробного брожения, синтезируют

из них за сутки более 300 ммоль/л КЦЖК, и их солей, в основном ацетата, пропионата и бутирата, а также газов: двуокиси углерода, водорода, метана, аммиака, оксида азота. Концентрация КЦЖК в проксимальных отделах толстой кишки достигает 70–140 ммоль/л, в дистальной части снижается до 20–70 ммоль/л. Соотношение концентраций ацетат/пропионат/бутират в толстой кишке составляет примерно 60:25:15. Колоноциты утилизируют жирные кислоты с короткой цепью для собственных энергетических потребностей и других целей [39].

Физиологические эффекты КЦЖК проявляются в совокупности как локальных действий в толстой кишке, так на уровне организма. Основные локальные «задачи» КЦЖК сводятся к поддержанию функциональной активности толстой кишки, а также к сохранению целостности структуры ее слизистой оболочки и крипт. При этом функциональные элементы клеток, находящихся в состоянии апоптоза, поглощаются и используются другими энтероцитами.

КЦЖК приписывают антиканцерогенное действие. Показано, что бутират ингибирует деацетилирование гистонов, что приводит к изменению структуры хромосом, генной экспрессии и торможению пролиферации клеточных линий аденокарциномы толстой кишки человека. Обнаружено, что масляная кислота модулирует экспрессию генов, регулирующих клеточный цикл и активирующих апоптоз в раковых клетках толстой кишки. Пропионат показал более слабое антипролиферативное действие [40].

КЦЖК формируют защитные реакции, предохраняющие колоноциты от свободнорадикального повреждения и воздействия эндогенных токсинов. Механизм действия жирных кислот с короткой цепью в этом направлении заключается в стимуляции экспрессии генов, ответственных за синтез ферментов, которые способствуют повышению резистентности колоноцитов к воздействию повреждающих агентов [41].

КЦЖК модулируют распознавание и уничтожение собственных мутантных, в том числе опухолевых клеток, патогенных микроорганизмов и продуцируемых ими веществ, способных нарушить генетический гомеостаз. Они включаются в регуляцию ответа локальных и отдаленных лимфоидных органов на антигенный раздражитель путем подавления или стимуляции выброса специфических эффекторных клеток и долгоживущих клеток памяти и могут прямо или косвенно выступать в роли иммуномодуляторов. Так, в модель-

ных опытах на крысах показано, что КЦЖК, как добавка к рациону крыс, повышают активность естественных клеток-киллеров. Фармакологические дозы ацетата, вводимые внутривенно как здоровым субъектам, так и онкологическим больным, увеличивали синтез антител в периферической крови, усиливали активность естественных клеток-киллеров и аллогенную реакцию смешанных лимфоцитов. Функциональная значимость производных масляной кислоты определяется также продукцией медиаторов межклеточного взаимодействия, например цитокинов и других факторов врожденного иммунитета [42, 43].

Энергозатраты колоноцитов на 70% обеспечиваются за счет КЦЖК, в основном масляной кислоты. Апикальная мембрана колоноцита активно метаболизирует бутират, конкурируя с доступными субстратами, такими как глюкоза. Устойчивый синтез КЦЖК поддерживает стабильный состав нормальной кишечной микрофлоры хозяина за счет поддержания оптимальных значений pH в просвете толстой кишки и влияния на экспрессию генов микроорганизмов. Таким путем КЦЖК становятся важным фактором колонизационной резистентности слизистой оболочки толстой кишки и нормализуют метаболическую активность локальной микрофлоры. В результате улучшаются местные колонопротективные свойства и барьерная функция толстой кишки в целом, так как предотвращаются возникновение эндотоксемии и транслокация микроорганизмов через кишечный барьер во внутреннюю среду организма [44, 45].

Физиологические механизмы действия КЦЖК определяют клинические эффекты моторики толстой кишки [46]. Сократительная деятельность гладкомышечных клеток во многом зависит от локальных регуляторных воздействий на них со стороны нейротрансмиттеров энтеральной нервной системы, которые выделяются непосредственно в окончаниях нервных волокон мейснеровского и ауэрбахова сплетений и гормонов, которые секретируются в эндокриноцитах толстой кишки. Молекулярный механизм действия масляной кислоты, как представителя КЦЖК, заключается в том, что увеличение ее концентрации в просвете толстой кишки стимулирует на апикальной мембране эндокриноцитов экспрессию рецепторов для взаимодействия с молекулами масляной кислоты.

Паракринное действие масляной кислоты в толстой кишке реализуется L-эндокринными клетками, которые в ответ на увеличение концентрации КЦЖК в просвете кишки повышают секрецию и выброс в локальный кровоток пеп-

тидных гормонов: глюкагоноподобного пептида, пептида YY и окситомодулина, в таком случае эти гормоны оказывают пара- и юстакринное действие. Например, пептид YY увеличивает порог возбудимости висцеральных механорецепторов, за счет чего угнетает фазные сокращения гладкомышечных клеток стенки толстой кишки.

Абсорбция КЦЖК через апикальную мембрану колоноцита совершается по принципу антипорта, т.е. сопровождается выходом из колоноцита ионов  $H^+$ . В итоге снижается pH кишечного химуса, в свою очередь происходит закисление химуса, что способствует росту бифидо- и лактобактерий. КЦЖК также поддерживают нормальный транспорт ионов натрия и воды из просвета толстой кишки в порталный кровоток. Увеличение их синтеза стимулирует  $Na^+/K^+$ -АТФазу, встроенную в базолатеральную мембрану колоноцита, и способствует удалению иона натрия из цитозоля в интерстициальное пространство. Выход ионов натрия из колоноцита против градиента концентрации приводит к уменьшению его концентрации в цитоплазме и инициирует вход ионов натрия из просвета кишки через апикальную мембрану путем облегченной диффузии. Последняя заключается в транспорте  $Na^+$  в колоноцит по принципу симпорта, т.е. совместно с молекулой глюкозы, и белка-переносчика.

Многообразное действие КЦЖК и клинические проявления этого действия [47] позволяют относить молекулы КЦЖК к классу универсальных сигнальных химических носителей передачи информации в организме человека. Три КЦЖК имеют сходные свойства, однако, среди них масляная кислота (бутират) играет наиболее важную роль в обеспечении многосторонних неэскреторных и эскреторных функций толстой кишки человека.

#### Дисбиоз

Термин дисбиоз, как известно, отсутствует в МКБ-10. Это клинико-микробиологический синдром, который включает:

1) изменение количественного и качественного состава микрофлоры в различных

биотопах (тонкая и толстая кишка);

2) появление факультативных (условно-патогенных) штаммов, не входящих в состав резидентной микрофлоры: *Proteus*, *Morganella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *E. coli* (с ферментативной недостаточностью или гемолизующими свойствами), *Pseudomonas* и др.

В России нередко используют термин «дисбактериоз». Однако в состав микробиоты входят не

только бактерии. Важным проявлением нарушения микроэкологии является транслокация анаэробной микрофлоры толстой кишки в тонкую. Поэтому в зарубежных странах чаще используют термин «синдром избыточного бактериального роста» (Bacterial Overgrowth Syndrome). Синдром избыточного бактериального роста – патологический симптомокомплекс, характеризующийся повышением численности анаэробных бактерий конкретно в тонкой кишке более  $10^5$  в 1 мл. Кроме того, подобный подход не учитывает качественных соотношений представителей микробиоты. В связи с вышеперечисленными причинами мы считаем, что наиболее точным термином является «дисбиоз» и в дальнейшем будем использовать только его.

Первичный дисбиоз развивается после применения антимикробных средств. В данном случае поражается сама микробиота. Вторичный дисбиоз связан с тем, что изменяются условия обитания нормофлоры в биотопе вследствие ряда причин [48]:

- неправильное питания, в том числе в связи с экологическими факторами;
- коморбидность;
- стрессы, в том числе операционные;
- воздействие ряда лекарственных средств, не являющихся антибиотиками (гормоны, иммунодепрессанты);
- лучевая терапия.

В России свыше 70% населения имеют признаки дисбиоза из-за бесконтрольного использования антимикробных препаратов, наличия в продуктах бактерицидных консервантов, плохой экологии [49, 50].

Клинические проявления кишечного дисбиоза, как уже говорилось выше, принято подразделять на местные и системные. Местные проявления связаны с тремя основными механизмами [51]:

1. Продукция органических кислот, которые повышают осмолярность кишечного содержимого и снижают внутрипросветный уровень pH, что приводит к задержке жидкости в просвете кишки. Клинические симптомы: боли в животе, метеоризм, осмотическая диарея, которая уменьшается или купируется после 24–48 ч голодания, потеря массы тела.

2. Бактериальная деконъюгация желчных кислот, гидроксилирование жирных кислот, с которыми связана стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов, а также химические повреждения слизистой оболочки. Клинические проявления: секреторная диарея, которая не купи-

руется после 24-часового голодания, воспаление и эрозии слизистой оболочки.

Оба вышеуказанных механизма приводят к снижению содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов за счет падения внутрикишечного уровня pH, разрушения ферментов бактериями, снижения их концентрации в результате разведения кишечного содержимого и структурных нарушений щеточной каймы энтероцитов. Клинически данные нарушения проявляются развитием дисахаридазной (лактазной) недостаточности, а также бродильной и/или гнилостной диспепсии.

3. Нарушения моторики кишечника, основными из которых являются: гипермоторная дискинезия с наличием поносов; гипомоторная дискинезия с наличием безболевых запоров; гипомоторная дискинезия с эпизодами интестинальной псевдообструкции (интенсивные боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм); спастическая дискинезия толстой кишки с развитием запоров с бобовидным калом и болями в животе. Кроме того, наличие условно-патогенной микрофлоры в тонкой и толстой кишке может приводить к развитию воспалительных процессов.

Наличие системных поражений обусловлено повреждением кишечного барьера и транслокацией кишечной микрофлоры. Этому способствуют продукты метаболизма условно-патогенных микроорганизмов; прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков; нарушение микроциркуляции (абдоминальная ишемия, портальная гипертензия); нарушение целостности эпителия слизистой оболочки кишечника и др. Клинически системные поражения могут проявляться развитием мезаденитов, инфекцией мочевыводящих путей, неалкогольной жировой болезнью печени, артралгиями, миалгиями, аллергическими дерматозами, пищевой псевдоаллергией, полигиповитаминозами и нарушениям обмена макро- и микроэлементов.

Далее речь пойдет только о дисбиозе толстой кишки. К методам его верификации относят:

- бактериологическое исследование фекалий (прямой метод);
- идентификацию микроорганизмов молекулярно-генетическими методами;
- изучение метаболитов микрофлоры с помощью газожидкостной хроматографии фекалий (содержание короткоцепочечных жирных кислот);
- иммуноферментный анализ с целью выявления вирусов.

Толстокишечный дисбиоз классифицируют по

виду преобладающих микроорганизмов (стафилококковый, протейный, дрожжевой, смешанный). В зависимости от выраженности клинических проявлений и изменений микрофлоры фекалий выделяют следующие степени [52, 53]:

I степень. Клинические проявления: сниженный аппетит, метеоризм, неустойчивость стула, неравномерная окраска каловых масс.

Характеристика микрофлоры фекалий:

- снижение общего количества основных представителей облигатной анаэробной микрофлоры (бифидо- и лактобациллы, бактероиды) до  $10^8 - 10^7$  КОЕ/г;

- уменьшение количества кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью до  $10^6$  КОЕ/г;

- уровень условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода *Candida* не более  $10^3$  КОЕ/г.

II степень. Клинические проявления: боли в животе, отрыжка, изжога, чувство распирания после приема пищи, метеоризм постоянно, умеренно выраженная диарея, симптомы гиповитаминоза, кожные аллергические реакции.

Характеристика микрофлоры фекалий:

- снижение общего количества облигатной микрофлоры до  $10^5$  КОЕ/г;

- увеличение количества лактозонегативной кишечной палочки до  $10^4 - 10^5$  КОЕ/г на фоне уменьшения нормальных форм;

- повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* и др.), золотистых стафилококков, грибов рода *Candida* до  $10^4$  КОЕ/г.

III степень. Клинические проявления: выраженные симптомы желудочной и кишечной диспепсии, снижение массы тела.

Характеристика микрофлоры фекалий:

- снижение общего количества облигатной микрофлоры до  $10^3 - 10^4$  КОЕ/г;

- отсутствие эшерихий с нормальной ферментативной активностью на фоне повышения числа их неполноценных штаммов;

- повышение уровня условно-патогенных энтеробактерий (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* и др.), золотистых стафилококков, грибов рода *Candida* до  $10^5 - 10^8$  КОЕ/г.

IV степень. Клинические проявления: симптомы общей интоксикации, патологические примеси (гной, кровь) в кале, септикопиемия.

Характеристика микрофлоры фекалий:

- отсутствие представителей облигатной анаэробной микрофлоры (бифидо-, лактобациллы, бактероиды);

- отсутствие *E.coli* с нормальной ферментативной активностью;

- подавляющее превосходство условно-патогенных энтеробактерий, золотистых стафилококков, грибов рода *Candida* и их ассоциаций более  $10^8$  КОЕ/г.

#### **Дисбиоз и хроническая болезнь почек**

R. Vanholder, G. Glorieux [54] считают, что проблема взаимоотношений микробиоты и хозяина с нарушенной функцией почек двунаправлена. С одной стороны, в кишечнике образуются вещества, обладающие токсическими свойствами. С другой – при снижении СКФ в слизистой оболочке кишечника возникают сначала функциональные, а затем и органические изменения. Конечным результатом обоих патофизиологических путей является микровоспаление на фоне некомпетентности предварительно активированной иммунной системы.

Уремические токсины генерируются несколькими способами. Некоторые из них (например пептиды) продуцируются в организме без участия кишечника. Другие (например конечные продукты неферментативного гликозилирования – AGE) могут частично абсорбироваться в кишечнике и частично образовываться в ходе биохимических реакций в организме. Наконец, белковосвязанные молекулы, такие как фенолы, индолы, гиппураты, триметиламиноксид, синтезируются из предшественников при участии кишечной микрофлоры.

Известно, что на определенном этапе ХБП, в качестве адаптивного ответа пищеварительная система частично принимает на себя функцию удаления азотосодержащих продуктов. Однако повышение концентрации мочевины в химусе сопровождается увеличением количества бактерий, продуцирующих уреазу, что приводит к повышению содержания аммиака и аммонийных соединений и защелачиванию кишечной среды с последующим развитием локального воспаления, нарушением проницаемости кишечного барьера, бактериальной транслокацией, эндотоксемией. Следовательно, «цена» формально компенсаторных механизмов весьма высока: трансформация местного воспаления в системное [55].

N.D. Vaziri и соавт. [56] суммируют механизмы, действие которых приводит к биохимическим изменениям в содержимом пищеварительного тракта при прогрессировании ХБП:

1. Увеличение концентрации мочевины в кро-

ви и других биологических жидкостях приводит к увеличению её содержания в ЖКТ, где она гидролизуется микробной флорой с образованием аммиака, который, свою очередь, превращается в гидроокись аммония и повышает pH внутри кишки.

2. В ответ на снижение почечной экскреции в просвет кишки экскретируется значительное количество мочевой кислоты и оксалата, которые используются микробной флорой в качестве альтернативного субстрата.

3. Диетические ограничения, включающие на начальных этапах ограничение белка, а при терминальной почечной недостаточности направленные на профилактику, в первую очередь, гиперкалиемии и гиперфосфатемии, главным из которых является ограничение приёма овощей и фруктов (основной источник пищевых волокон), оказывают глубокое влияние на состав, функцию и метаболизм микробиоты.

4. Применение различных медикаментов, включая гидроокись алюминия, препараты железа, кальция, антибиотики и т.п., также существенно меняет микробный пейзаж.

Для доказательства того, что при ХБП создаются благоприятные условия для жизнедеятельности семейства бактерий, обладающих уреазой, уриказой, п-крезол- и индол-образующими ферментами, и снижается количество бактерий, содержащих ферменты для метаболизма КЦЖК, N.D. Vaziri и соавт. [57] провели серию микробных геномных исследований. Оказалось, что среди 19 микробных семейств, которые были выявлены у больных с терминальной почечной недостаточностью, у 12 имелась уреазы, у 5 – уриказы, 3 имели индольные и п-крезол-образующие ферменты (т.е. триптофаназу) и ещё 2 – обладали тирозиндезаминазой. Только у 2 из 4 микробных семейств, численность которых была снижена, имелись ферменты, образующие короткоцепочечную жирную кислоту бутират.

Следует отметить, что изменения микробиоты при ХБП происходят не только в толстой кишке. Выявлена интенсивная колонизация аэробными и анаэробными бактериями двенадцатиперстной и тощей кишки [58].

Микробы кишечника, как и любые другие клетки, производят ряд соединений, которые при определенных условиях могут стать токсичными, однако в норме этого не происходит, поскольку они водорастворимы и экскретируются с мочой. При нарушении выделительной функции почек происходит накопление данных веществ в коли-

чествах, позволяющих отнести их к группе уремических токсинов. В качестве примера можно привести особенности метаболизма аминокислоты тирозина, которая под влиянием кишечной флоры трансформируется до п-крезола и индола. Последние после абсорбции в печени превращаются в п-крезолсульфат и индоксилсульфат. Часть из них циркулируют в свободном состоянии, часть – в связи с альбумином сыворотки крови. При прогрессировании ХБП снижается канальцевая секреция связанной с белками доли данных веществ, а концентрация в сыворотке крови, соответственно, возрастает [59].

Влияние уремии на кишечник обусловлено:

1. Поступлением аминокислот, не всосавшихся в тонкой кишке, которые являются субстратом для бактерий с протеолитической активностью [60].

2. Увеличением числа микроорганизмов с протеолитической активностью, что сопровождается повышенной продукцией предшественников уремических токсинов [61].

3. Замедлением транзита содержимого кишечника с увеличением экспозиции уремических токсинов [62].

4. Снижением синтеза благотворных продуктов, особенно жирных кислот с короткой цепью, которые необходимы для метаболизма колоноцитов и регуляторных Т-лимфоцитов [4].

По мнению некоторых авторов [63], аммиак, по сравнению с прочими уремическими токсинами, играет центральную роль в разрушении структуры и функции кишечного эпителиального барьера с формированием локального воспаления, а воспаление, в свою очередь, приводит к дальнейшему нарушению эпителиального барьера, образуя порочный круг. Микробная ДНК, полученная из кишечника, часто обнаруживается в плазме у пациентов и животных с хроническими заболеваниями почек, что указывает на их транслокацию из просвета кишечника в системный кровоток за счет нарушения эпителиального барьера. Транслокация бактерий и бактериальных токсинов активизирует иммунную систему кишечника [64, 65]. Провоспалительный эффект достигается за счет секреции IL-1b и IL-6 с усилением продукции IgG В-лимфоцитами. Субклиническая эндотоксемия является причиной системного воспаления при ХБП [66].

T. Niwa и соавт. [67] и C.O. Soulage и соавт. [68] считают, что уремические токсины стимулируют производство активных форм кислорода с последующей активацией протеинкиназы, что приводит к экспрессии не только провоспалительных

цитокинов, но и хемокинов, а также молекул адгезии.

### Участие микробиоты в прогрессировании ХБП

В микробиоценозе толстой кишки можно условно выделить две популяции бактерий:

1) сахаролитические (бифидо- и лактобактерии, энтерококки), безусловно полезные для человека;

2) протеолитические (бактероиды, протей, клостридии, некоторые штаммы кишечной палочки, ристеллы), которые при ХБП могут стать потенциально опасными.

Известно, что даже у практически здорового индивидуума часть пищевого белка попадает в толстую кишку. При нормальном соотношении протеолитических и сахаролитических бактерий это не ведет к каким-либо серьезным последствиям. Однако при ХБП отмечается увеличение численности *Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* и снижение – *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*. Как уже подчеркивалось, протеолитические бактерии [69] обладают уреазой, уриказой, р-крезол- и индол-образующими ферментами. В результате в толстой кишке существенно увеличивается концентрация ряда токсичных веществ (табл. 4) [70].

Неблагоприятные эффекты повышения уровня индоксил сульфата в крови связаны с активацией оксидативного стресса в сосудистой эндотелии, мезангии, подоцитах, эпителии канальцев, активации передачи сигналов NFκB, снижении экспрессии белка Klotho, усилении апоптоза [71–75]. Подоциты являются важным компонентом клубочкового фильтрационного барьера. В отличие от эпителиоцитов они практически не способны к регенерации. Поэтому любые повреждения подоцитов сопровождаются протеинурией. В эксперименте введение индоксил сульфата сопровожда-

ется повреждением подоцитов, что ускоряет прогрессирование ХБП [76], в то время как введение индоксил сульфат-связывающего перорального абсорбента AST-120 замедляет этот процесс [77].

Недавними исследованиями индоксил сульфат идентифицирован в качестве эндогенного лиганда арил-углеводородного рецептора (AhR) [78]. AhR действует как активированный лигандом транскрипционный фактор, который регулирует процессы детоксикации, канцерогенеза и воспаления [79]. Кроме того, AhR участвует в регуляции функций подоцитов. Однако при дисбиозе кишечника он хронически активирован интенсивным воздействием индоксил сульфата, что приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, снижению уровня дифференциации подоцитов и белков цитоскелета, прогрессирующему повреждению подоцитов и, в конечном счете, – гломерулосклерозу [80].

Артериальная гипертензия может рассматриваться и как почти обязательный спутник ХБП, и как фактор риска ее развития и прогрессирования. Накапливаются все большее число доказательств в пользу того, что КЦЖК, полученные из микробиоты кишечника, участвуют в регуляции давления через обонятельный рецептор 78 (Olf78) [81]. Olf78 локализован, в частности, в афферентных артериолах почек, и его активация способствует выбросу ренина [82]. Поэтому можно предположить, что изменение концентрации КЦЖК при дисбиозе может поддерживать артериальную гипертензию.

IgA-нефропатия является наиболее частым первичным хроническим заболеванием клубочков во всем мире [83]. Нерегулярность в паттернах продукции и гликозилировании IgA1 ведет к тому, что при повышении концентрации IgA1 в крови развивается дефицит галактозы в некоторых углеводах, присоединенных к шарнирной области сегмента тяжелой цепи Ig [84]. Депозиция

Таблица 4 / Table 4

### Концентрация некоторых токсичных веществ в толстой кишке $M \pm \sigma$ The concentration of some toxic substances in the large intestine, $M \pm \sigma$

Вещество	Нормальная общая концентрация, мкмоль	Средняя общая концентрация при уремии, мкмоль	Максимальная общая концентрация при уремии, мкмоль
СМРФ	15±1	25±10	135±46
Гиппуровая кислота	17±11	398±77	487±345
Индол-3-уксусная кислота	3,0±1,7	12±2	14±13
Индоксил сульфат	2,5±1,4	109±61	210±72
Кинурениновая кислота	0,030±0,007	-	0,8±0,4
Р-крезол сульфат	10±7	111±65	218±71

Примечание. СМРФ – 3-карбоксил-4-метил-5-пропил-2-фуран-пропионовая кислота.

IgA в мезангии приводит также к локальному воспалению, мезангиальной пролиферации, фиброзу клубочков и клинически проявляется эритроцитурией и протеинурией. Так как IgA в значительном количестве имеется в слизистой оболочке кишечника, представляется логичным предположить, что дефекты в системе микроокружения и изменении баланса кишечной микробиоты могут быть важными факторами в патогенезе IgA-нефропатии [85]. В подтверждение этой гипотезы у пациентов с IgA-нефропатией выявляют высокие уровни В-клеточного активирующего фактора (BAFF) и индуцирующего пролиферацию лиганда (APRIL) в сыворотке крови, связанных с поддержанием иммунного ответа на микробиоту [86]. Эпителиальные клетки кишечника секретируют BAFF и APRIL, которые способствуют гиперпродукции IgA. Это подтверждается различиями в составе микробиоты кишечника и метаболома у больных с IgA-нефропатией и здоровыми [87, 88].

Потенциальная связь между бактериальным липополисахаридом и гипогалактозилированием IgA была описана W. Qin и соавт. [89]. Они отметили, что активация липополисахаридом Toll-подобных рецепторов в В-лимфоцитах приводит к метилированию шаперона Cosmc, что имеет определяющее значение для функционирования галактозилтрансферазы. Снижение уровня экспрессии гена Cosmc в периферических лимфоцитах способствует депрессии галактозилирования IgA1 у больных с IgA-нефропатией [90].

Мочекаменная болезнь считается полиэтио-

логическим заболеванием, развитие которого может быть обусловлено как генетическими, так и факторами окружающей среды. На сегодняшний день относительно мало известно об общей роли микробиоты кишечника в патофизиологии образования камней в почках [91]. Известно, что гипероксалурия является основной причиной возникновения заболевания, так как 75% почечных камней содержат оксалат кальция [92]. Оксалат представляет собой конечный продукт метаболизма аминокислот, которые могут изменять структуру и состав микрофлоры кишечника. Экскреция оксалатов в почках осуществляется путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При этом оксалат может связываться с кальцием с формированием кристаллов оксалата кальция. Воспалительные реакции являются важным стимулом образования мочевых конкрементов [93]. При гипероксалурии оксалат может выступать в качестве провоспалительного фактора при различных метаболических нарушениях, ассоциированных с риском развития мочекаменной болезни: например, сахарном диабете, ожирении, ХБП, сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертензии [94, 95]. Важную роль в гомеостазе оксалата играет грам-отрицательная бактерия *Oxalobacter formigenes*, которая осуществляет деградацию оксалата в пищеварительном тракте [96, 97]. D.W. Kaufman и соавт. обнаружили, что колонизация кишечника человека *Oxalobacter formigenes* связана с уменьшением риска рецидива камня на 70% [98]. R. Siener и соавт. (2013) по-

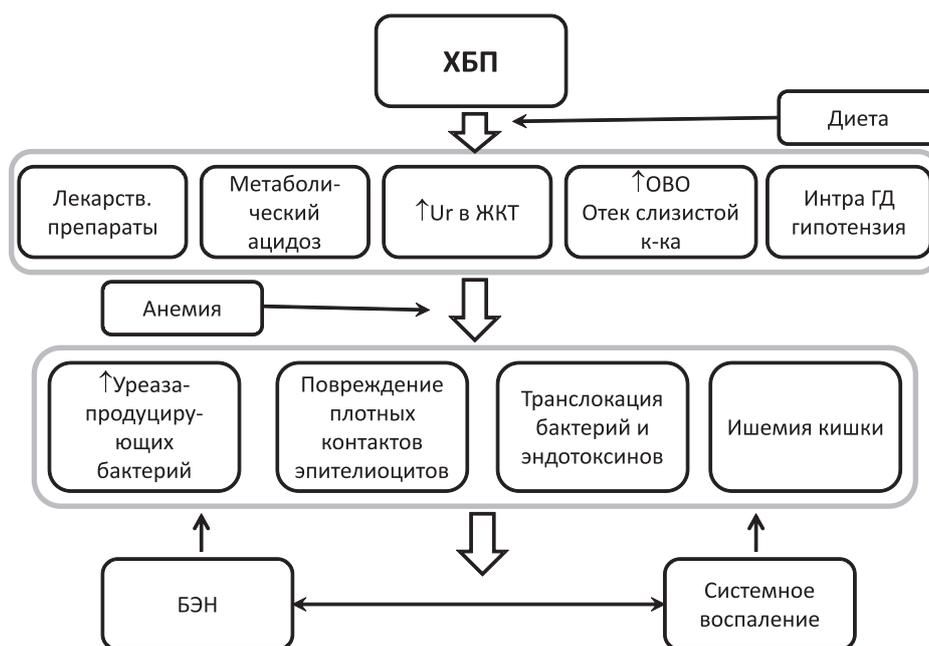


Рисунок. Принципиальная схема развития дисбиоза при ХБП [101] (с изменениями).

Figure 1. Schematic diagram of dysbiosis development in CKD [101] (with changes).

казали, что наличие в кишечнике достаточного количества *Oxalobacter formigenes* играет протективную роль в отношении образования оксалатных камней в почках [99]. Усиление деградации оксалата в кишечнике сопровождается сокращением его доступности для абсорбции, а в дальнейшем к уменьшению концентрации в моче [100]. J.M. Stern и соавт. опубликовали первое исследование, в котором показано, что пациенты с мочевыми конкрементами имеют уникальную кишечную флору по сравнению со здоровыми лицами. В частности, к следующему поколению секвенирования было отмечено, что в группе больных преобладали *Bacteroides* spp., тогда как в контроле – *Prevotella* spp. [95].

На рисунке представлена принципиальная схема развития дисбиоза при ХБП. На начальных этапах развития дисфункции почек ведущую роль играют два фактора – особенности диеты (сюда мы условно отнесли и нарушение статуса витамина D), а также прием лекарственных препаратов. По мере снижения СКФ к ним добавляются увеличение концентрации мочевины и ряда токсических веществ в химусе, а также отек слизистой оболочки (за счет местных механизмов и увеличения объема внеклеточной жидкости), в связи с которыми нарушаются пристеночное пищеварение и абсорбция. На этапе ХБП С4–5 стадий важную роль играют и анемия, и метаболический ацидоз, а у диализных пациентов – интрадиализная гипотензия. Каждая из перечисленных причин может привести к нарушению нормального соотношения облигатной и факультативной микрофлоры с преобладанием уреазпродуцирующих бактерий, повреждению плотных контактов эпителиоцитов, нарушению микроциркуляции в стенке кишки и в конечном счете – транслокации бактерий в системный кровоток. Независимо от этого наличие белково-энергетической недостаточности и выраженность системного воспаления вносят существенный дополнительный вклад в представленную картину. В свою очередь и дисбиоз поддерживает системное воспаление и может служить важным компонентом в комплексе причин недостаточности питания.

В завершение хочется подчеркнуть, что накапливается все больше доказательств в пользу наличия взаимосвязи между хозяином и микробиотой у пациентов с ХБП. В ближайшем будущем станет ясно, является ли повреждение почек значительным фактором, вызывающим дисбиоз, или изменения микробиоты предшествуют развитию ХБП. В любом случае появляются предпосылки

для развития новых путей предупреждения и прогрессирования ХБП. Содержание кишечной микробиоты и ее метаболитов можно модифицировать, используя различные стратегии применения пребиотиков, пробиотиков, симбиотиков, а также трансплантационных техник. Этому вопросу будет посвящена вторая часть данного обзора.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лукичев БГ, Стрелко ВВ. Утраченные перспективы. *Нефрология* 2015;19(1):18-20. [Lukichev BG, Strelko VV. Lost prospects. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(1):18-20. (In Russ.)]
2. Лукичев БГ, Подгаецкая ОЮ, Карунная АВ, Румянцев АШ. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология* 2014; 18 (1): 25-32. [Lukichev BG, Karunnaya AV, Rummyantsev ASH. Indoxyl sulphate at chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2014; 18 (1): 25-32]
3. Ramezani A, Raj D S. The Gut Microbiome, Kidney Disease, and Targeted Interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(4): 657–670. doi: 10.1681/ASN.2013080905
4. Vaziri ND. Effect of Synbiotic Therapy on Gut-Derived Uremic Toxins and the Intestinal Microbiome in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(2): 199-201. doi: 10.2215/CJN.13631215
5. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002; 22:283-307
6. Lin R, Liu W, Piao M, Zhu H. A review of the relationship between the gut microbiota and amino acid metabolism. *Amino Acids* 2017;49(12):2083-2090. doi: 10.1007/s00726-017-2493-3
7. Ramirez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Méndez-Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol* 2017 Nov;16(Suppl. 1: s3-105.):s15-s20. doi: 10.5604/01.3001.0010.5494
8. Hatch M. Gut microbiota and oxalate homeostasis. *Ann Transl Med* 2017;5(2):36. doi: 10.21037/atm.2016.12.70
9. Geuking MB, Köller Y, Rupp S, McCoy KD. The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes* 2014 May-Jun;5(3):411-418. doi: 10.4161/gmic.29330
10. Dai ZL, Wu G, Zhu WY. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2011;16:1768-1786
11. Mardinoglu A, Shoaie S, Bergental M et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. *Mol Syst Biol* 2015; 11(10):834. doi:10.15252/msb.20156487
12. Han GG, Lee JY, Jin GD et al. Evaluating the association between body weight and the intestinal microbiota of weaned piglets via 16S rRNA sequencing. *Appl Microbiol Biotechnol* 2017;101(14):5903–5911. doi:10.1007/s00253-017-8304-8307
13. Rist VT, Weiss E, Eklund M, Mosenthin R. Impact of dietary protein on microbiota composition and activity in the gastrointestinal tract of piglets in relation to gut health: a review. *Anim Int J Anim Biosci* 2013; 7(7):1067–1078. doi:10.1017/S1751731113000062
14. Bäckhed F, Fraser CM, Ringel Y et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012; 12(5):611–622. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012
15. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473: 174-180. doi: 10.1038/nature09944
16. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102
17. Ley R, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial Ecology: Human gut microbes associated with obesity January *Nature* 2007; 444(7122):1022-1023. doi: 10.1038/4441022a

18. Schwartz A, Taras D, Schafer K et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects *Obesity*, 2010; 18: 190-195
19. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes *Gastrointest. Endosc* 2013; 78: 240-249
20. Patil DP, Dhote DP, Chavan SG et al. Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *J Biosci* 2012; 37: 647-657
21. Tims S, Derom C, Jonkers DM et al. Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins *ISME J*. 2013; 7: 707-717
22. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity *Obesity*, 2013; 21: E607-E615
23. Ferrer M, Ruiz A, Lanza F et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ Microbiol* 2013; 15: 211-226
24. Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049-3057
25. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog* 2013; 5: p. 10
26. Collado MC, Derrien M, Isolauri E et al. Intestinal integrity and Akkermansia muciniphila, a mucin-degrading member of the intestinal microbiota present in infants, adults, and the elderly. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 7767-7770
27. Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(44): 15718-15723
28. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90(3): 859-904. 10.1152/physrev.00045.2009
29. Шендеров БА. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека. *Росс журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 1998; (1): 61-65 [Shenderov BA. Normal microflora and its role in maintaining human health. *Ross journal gastroenterol, hepatol, coloproctol* 1998; (1): 61-65]
30. Бабин ВН, Минушкин ОМ, Дубинин АВ. Молекулярные основы симбиоза в системе «хозяин – микрофлора». *Росс журн гастроэнтерол, гепатол и колопроктол* 1998; (6): 76-82 [Babin VN, Minushkin OM, Dubinin AV. Molecular basis of symbiosis in the host-microflora system. *Ross journal gastroenterol, hepatol and coloproctol* 1998; (6): 76-82]
31. Бондаренко ВМ, Боев ВВ, Лыкова ЕА, Воробьев АА. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта. *Росс журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 1999; (1): 66-70 [Bondarenko VM, Boev BV, Lykova EA, Vorobiev AA. Dysbacteriosis of the gastrointestinal tract. *Ross journal gastroenterol, hepatol, coloproctol* 1999; (1): 66-70]
32. Яхонтова ОМ, Рутгайзер ЯМ, Валенкевич ЛН. Хронические болезни кишечника. СПб., 2002: 320 [Yakhontova OM, Rutgaizer YaM, Valenkevich LN. Chronic intestinal diseases. SPb., 2002: 320]
33. Шептулин АА. Синдром избыточного роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии. *Росс журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 1999; (3): 51-55 [Sheptulin AA. Syndrome of excess bacterial growth and «intestinal dysbacteriosis»: their place in modern gastroenterology. *Ross journal gastroenterol, hepatol, coloproctol* 1999; (3): 51-55]
34. Циммерман ЯС. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. Пермь, 2003: 288 [Zimmerman YaS. Diagnosis and comprehensive treatment of major gastroenterological diseases. Perm, 2003: 288]
35. Бельмер СВ, Малкоч АВ. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования. *Леч Врач* 2006; (4): 58 [Belmer SV, Malkovich AV. Intestinal microflora and the importance of prebiotics for its functioning. *Lech the Doctor* 2006; (4): 58]
36. Ардатская МД, Минушкин ОН. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum* 2006; 8 (2): 4-17 [Ardatskaya MD, Minushkin ON. Modern principles of diagnostics and pharmacological correction. *Gastroenterology, an appendix to the journal Consilium Medicum* 2006; 8 (2): 4-17]
37. Ардатская МД, Бельмер СВ, Добрица ВП и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2015; 5(117): 13-50 [Ardatskaya MD, Belmer SV, Dobritsa VP and others. Disbiosis (dysbacteriosis) of the intestine: the current state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and clinical gastroenterology* 2015; 5 (117): 13-50]
38. Rajilić-Stojanović M, Heilig HGHJ, Tims S et al. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* 2012; 15: 1146-1159. 10.1111/1462-2920.12023
39. Devlin AS, Fischbach MA. A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids. *Nat Chem Biol* 2015; 11: 685-690. doi: 10.1038/nchembio.1864
40. Long SL, Gahan CGM, Joyce SA. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol Aspects Med* 2017; 56: 54-65. doi: 10.1016/j.mam.2017.06.002
41. DeAguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Edwards PA. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. *Cell Metab* 2013; 17(5): 657-669 doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.013
42. Rescigno M. Intestinal microbiota and its effects on the immune system. *Cell Microbiol* 2014; 16(7): 1004-1013. doi: 10.1111/cmi.12301
43. Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol* 2015; 159(2): 122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014
44. Hippe B, Zwieler J, Liszt K et al. Quantification of butyryl CoA: acetate CoA-transferase genes reveals different butyrate production capacity in individuals according to diet and age. *FEMS Microbiol Lett* 2011; 316: 130-135
45. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta) genomic data. *mBio* 2014; 5:e00889-00814
46. Manchali S, Chidambaram Murthy KN, Patil BS. Crucial facts about health benefits of popular cruciferous vegetables. *J Funct Foods* 2012; 4: 94-106
47. Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V et al. From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr Res Rev* 2010; 23: 366-384
48. Ардатская МД, Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. *Медицинский совет* 2015; (13): 94-99 [Ardatskaya MD., Probiotics, Prebiotics and Metabiotics in Correction of Microecological Disorders of the Intestine. *Medical Council* 2015; (13): 94-99]
49. Хавкин АИ, ред. Микрофлора пищеварительного тракта. Фонд социальной педиатрии. М., 2006: 416 [Khavkin AI, ed. Microflora of the digestive tract. Fund of Social Pediatrics. M.: 2006: 416]
50. Барановский АЮ, Кондрашина ЭА. Дисбактериоз кишечника. Питер, СПб., 2008: 240 [Baranovsky Ayu, Kondrashina EA. Dysbacteriosis of the intestine. Peter, SPb., 2008: 240]
51. Яковенко ЭП. Дисбактериоз кишечника. *Лечебное дело* 2004; (3): 3-8 [Yakovenko EP. Dysbacteriosis of the intestine. *Medical case* 2004; (3): 3-8]
52. Ткаченко ЕИ, Суворов АН, ред. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. ИнформМед, СПб., 2009: 282 [Tkachenko EI, Suvorov AN, ed. Disbiosis of the intestine. Guide to diagnosis and treatment. InformMed, 2009: 282]
53. Floch MH, Ringel Y, Walker WA. The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology: Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis. Academic Press, 2016: 442
54. Vanholder R, Glorieux G. The intestine and the kidneys: a bad marriage can be hazardous. *Clinical Kidney Journal* 2015; 8(2): 168-179. doi: 10.1093/ckj/sfv004
55. Felizardo FR, Castoldi A, Andrade-Oliveira V, Saraiva NO. The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged

sword. *Clin Transl Immunology* 2016; 5(6): e86. doi: 10.1038/cti.2016.36

56. Vaziri ND, Zhao Y, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016;31(5):737-746. doi: 10.1093/ndt/gfv095

57. Vaziri ND, Wong J, Pahl M et al. Chronic kidney disease alters the composition of intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013; 83: 308–315

58. Strid H, Simrén M, Stotzer PO et al. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion* 2003; 67(3):129-137

59. Wong J, Piceno YM, DeSantis TZ et al. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol* 2014; 39: 230–237

60. Schepers E, Glorieux G, Vanholder R. The gut: the forgotten organ in uremia? *Blood Purif* 2010; 29: 130–136

61. Wang F, Jiang H, Shi K et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17: 733–738

62. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 37: 1–6

63. Pahl MV, Vaziri ND. The Chronic Kidney Disease – Colonic Axis. *Semin Dial* 2015;28(5):459-463. doi: 10.1111/sdi.12381

64. Bossola M, Sanguinetti M, Scribano D et al. Circulating bacterial-derived DNA fragments and markers of inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 379–385

65. Shi K, Wang F, Jiang H et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 2014; 59:2109–2117

66. Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA et al. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2012; 22: 317–326

67. Niwa T, Shimizu H. Indoxyl sulfate induces nephrovascular senescence. *J Ren Nutr* 2012; 22: 102–106

68. Soulage CO, Koppe L, Fouque D. Protein-bound uremic toxins ... new targets to prevent insulin resistance and dysmetabolism in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013; 23(6):464-466. doi: 10.1053/j.jrn.2013.06.003

69. Sampaio-Maia B, Simoes-Silva L, Pestana M et al. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. *Advances in Applied Microbiology* 2016; 96: 65-94

70. Prokopenko AJ, Nolin TD. Microbiota-Derived Uremic Retention Solutes: Perpetrators of Altered Nonrenal Drug Clearance in Kidney Disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(1): 71–82. doi:10.1080/17512433.2018.1378095

71. Adijiang A, Shimizu H, Higuchi Y et al. Indoxyl sulfate reduces klotho expression and promotes senescence in the kidneys of hypertensive rats. *J Ren Nutr* 2011; 21: 105–109

72. Adelbieke Y, Shimizu H, Muteliefu G et al. Indoxyl sulfate induces endothelial cell senescence by increasing reactive oxygen species production and p53 activity. *J Ren Nutr* 2012; 22: 86–89

73. Gelasco AK, Raymond JR, Andrew K. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 1551–1558

74. Miyamoto Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. New insight into the redox properties of uremic solute indoxyl sulfate as a pro- and antioxidant. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 129–131

75. Tumor Z, Shimizu H, Enomoto A et al. Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kappaB activation. *Am J Nephrol* 2010; 31: 435–441

76. Niwa T, Ise M, Miyazaki T. Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *Am J Nephrol* 1994; 14: 207–212

77. Kobayashi N, Maeda A, Horikoshi S et al. Effects of oral adsorbent AST-120 (Kremezin) on renal function and glomerular

injury in early-stage renal failure of subtotal nephrectomized rats. *Nephron* 2002; 91: 480–485

78. Schroeder JC, Dinatale BC, Murray IA et al. The uremic toxin 3-indoxyl sulfate is a potent endogenous agonist for the human aryl hydrocarbon receptor. *Biochemistry* 2010; 49: 393–400

79. Barouki R, Aggerbeck M, Aggerbeck L, Coumoul X. The aryl hydrocarbon receptor system. *Drug Metabol Drug Interact* 2012; 27: 3–8

80. Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Nakamura T et al. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand, *PLoS One* 2014; 9 (9): e108448. doi: 10.1371/journal.pone.0108448

81. Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes* 2014; 5(2): 202–207

82. Afsar B, Vaziri ND, Aslan G et al. Gut hormones and gut microbiota: implications for kidney function and hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10(12): 954–961

83. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dialysis Transplantation* 2015; 30 (3): 360–366

84. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 368 (25):2402–2414

85. Floege J, Feehally J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12 (3): 147–156

86. McCarthy DD, Kujawa J, Wilson C et al. Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest* 2011; 121 (10): 3991–4002

87. De Angelis M, Montemurno E, Piccolo M et al. Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). *PLoS One* 2014; 9 (6): e99006

88. Piccolo M, De Angelis M, Lauriero G et al. Salivary microbiota associated with immunoglobulin A nephropathy. *Microb Ecol* 2015; 70 (2): 557–565

89. Qin W, Zhong X, Fan JM et al. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dialysis Transplantation* 2008; 23 (5): 1608–1614

90. Han L, Fang X, He Y, Ruan XZ. ISN forefronts symposium 2015: IgA nephropathy, the gut microbiota, and gut-kidney crosstalk. *Kidney Int Rep* 2016; 1(3): 189–196

91. Mehta M, Goldfarb DS, Nazzari L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg (London, England)* 2016; 36 (Pt D): 607–612

92. Suryavanshi MV, Bhute SS, Jadhav SD et al. Hyperoxaluria leads to dysbiosis and drives selective enrichment of oxalate metabolizing bacterial species in recurrent kidney stone endures. *Sci Rep* 2016; 6: 34712

93. Robijn S, Hoppe B, Vervaeke BA et al. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? *Kidney Int* 80 (11) (2011) 1146–1158

94. Lange JN, Mufarrij PW, Wood KD et al. The association of cardiovascular disease and metabolic syndrome with nephrolithiasis. *Curr Opin Urol* 2012; 22 (2): 154–159

95. Stern JM, Moazami S, Qiu Y et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. *Urolithiasis* 2016; 44 (5): 399–407

96. Siva S, Barrack ER, Reddy GP et al. A critical analysis of the role of gut Oxalobacter formigenes in oxalate stone disease. *BJU Int* 103 2009; (1): 18–21

97. Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkila J et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PLoS One* 2011; 6 (7): e23035

98. Kaufman DW, Kelly JP, Curhan GC et al. Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones. *J Am Soc Nephrol JASN* 2008; 19 (6): 1197–1203

99. Siener R, Bangen U, Sidhu H et al. The role of Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 83 2013; (6): 1144–1149

100. Ivanovski O, Druke TB. A new era in the treatment of calcium oxalate stones? *Kidney Int* 2013; 83 (6): 998–1000

101. Houry T, Tzuket K, Abel R et al. The gut-kidney axis in chronic renal failure: A new potential target for therapy. *Hemodialysis International* 2017; 21:323–334

**Сведения об авторах:**

Проф. Лукичев Борис Георгиевич, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)-234-01-65  
Prof. Boris G. Lukichev MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед наук  
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru  
Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 199106 Russia, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a.

Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy  
Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Акименко Вера  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, студент. Тел.: (812)-234-01-65  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Department of propedeutics of internal diseases. Phone: (812)-234-01-65

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 01.04.2018  
Принята в печать: 22.05.2018  
Article received: 01.04.2018  
Accepted for publication: 22.05.2018

© И.А.Васильева, 2018

УДК 616.61-089.843 : 616-092.12

Для цитирования: Васильева ИА. Качество жизни реципиентов почечного трансплантата. Нефрология 2018; 22 (4): 74–80

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-74-80

For citation: Vasilieva IA. Quality of life in renal transplant recipients. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 74–80 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-74-80

*И.А. Васильева\**

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

Научно-исследовательский институт нефрологии, Научно-клинический исследовательский центр, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

*I.A. Vasilieva*

## QUALITY OF LIFE IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** Оценить КЖ реципиентов почечного трансплантата при помощи опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), включающего специфические для заместительной почечной терапии (ЗПТ) разделы, и сопоставить полученные данные с параметрами КЖ больных на гемодиализе (ГД) **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследован 41 больной с функционирующим почечным трансплантатом. Группу сравнения составили 142 больных, находившихся на лечении ГД. Для оценки КЖ использовали опросник KDQOL-SF. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сравнительный анализ КЖ пациентов продемонстрировал преимущества аллотрансплантации почки (АТП) перед ГД. Значимые различия между реципиентами почечного трансплантата и больными на ГД зарегистрированы по большинству параметров самооценки физического здоровья (физическое функционирование, боль, общее здоровье, суммарный показатель физического здоровья), по двум из пяти показателей психосоциальной составляющей КЖ (энергичность и социальное функционирование). У пациентов с функционирующим трансплантатом была выше удовлетворенность состоянием здоровья в целом. Они в меньшей степени ощущали бремя заболевания почек, его ограничивающее влияние на повседневную деятельность. Пациенты после АТП реже предъявляли жалобы на кожный зуд (беспокоил 8% больных с пересаженной почкой и 39% пациентов на ГД), мышечные боли (22 и 44% соответственно), онемение кистей или стоп (13 и 33%). Снизилась актуальность стресс-фактора «ограниченная возможность путешествовать» (с 75% на ГД до 42% после АТП). Среди реципиентов почечного трансплантата число работающих составило 38% против 29% на ГД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Насколько нам известно, представляемая работа является первым отечественным исследованием КЖ реципиентов почечного трансплантата с использованием опросника, содержащего специфические для заместительной почечной терапии шкалы оценки КЖ. Установлено, что по большинству показателей КЖ АТП предпочтительнее ГД.

**Ключевые слова:** качество жизни, трансплантация почки, гемодиализ, KDQOL-SF

### ABSTRACT

**THE AIM.** To assess quality of life (QOL) in kidney transplant recipients (KTR) using the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SFTM) questionnaire which includes specific for renal replacement therapy questions, and to compare QOL of KTR and hemodialysis (HD) patients. **PATIENTS AND METHODS.** 41 KTR and 142 HD patients were included in the study. The KDQOL-SF questionnaire was used for QOL evaluation. **RESULTS.** Compared with HD patients, KTR scored higher on the majority of self-assessed physical health parameters (Physical Functioning, Pain, General Health, Physical Component Summary). Significant differences were observed for two of the five scales representing psychosocial component of QOL – Vitality and Social Functioning. Overall health rating was also higher in KTR. These patients were frustrated by the burden of kidney disease and its limiting impact on daily activities to a lesser degree. The frequency of patients' complaints decreased. 39% of HD patients reported being bothered by itchy skin, among KTR – only 8%. Soreness in muscles bothered 44% of HD patients and 22% of KTR, numbness in hands or feet – 33% of HD patients and 13% of KTR. Limited ability to travel was bothersome for 75% of HD patients and 42% of KTR. 38% of KTR, and 29% of HD patients were employed. **CONCLUSION.** As far as we know, the presented study is the first in our country to report about QOL in KTR where QOL was measured using a questionnaire containing items specific for renal replacement therapy. It was shown that KTR scored higher than HD patients on the majority of KDQOL-SF scales.

**Keywords:** quality of life, kidney transplantation, hemodialysis, KDQOL-SF

\*Васильева И.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра. Тел.: (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки является наиболее перспективным направлением оказания медицинской помощи больным с терминальной почечной недостаточностью, поскольку обеспечивает преимущество в выживаемости, снижение заболеваемости и затрат на лечение по сравнению с диализной терапией [1, 2]. Однако жизнь после трансплантации связана с целым рядом ограничений и стресс-факторов, таких как строгое соблюдение режима приема иммуносупрессивных препаратов и их побочные эффекты, необходимость частых визитов в клинику, инфекции, неопределенность будущего и опасения из-за возможного криза отторжения трансплантата. В связи с этим приобретает особую актуальность оценка качества жизни (КЖ) реципиентов почечного трансплантата. Понимание специфики КЖ пациентов, перенесших успешную трансплантацию почки, может дать ценную информацию для принятия дальнейших терапевтических решений, помочь в консультировании больных перед трансплантацией. Между тем отечественные исследования КЖ этих больных малочисленны и ограничены использованием общих опросников для изучения КЖ, в основном SF-36 Health Survey [3, 4].

Цель исследования: оценить КЖ реципиентов почечного трансплантата при помощи опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), включающего специфические для заместительной почечной терапии (ЗПТ) разделы, и сопоставить полученные данные с параметрами КЖ больных на гемодиализе (ГД).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 41 пациент, которым была выполнена аллогенная трансплантация почки (АТП) в НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в 2007–2012 гг. Критериями включения были возраст не моложе 18 лет и продолжительность жизни с пересаженной почкой не менее трех месяцев. Средний возраст больных составил 34±12 лет (от 18 до 60 лет), 49% от числа обследованных составили мужчины. У 32% больных имела место АТП от живого донора.

Группу сравнения составили 142 больных в возрасте от 18 до 60 лет, получавших лечение на отделении хронического ГД НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Пациенты находились на лечении ГД не менее трех месяцев. 59% составили мужчины.

Для оценки КЖ использована русскоязычная версия опросника KDQOL-SF™, разработанная в НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова [5–7]. Процедура адаптации опросника выполнена в соответствии с международными рекомендациями и была официально одобрена авторами методики (KDQOL™ Working Group). KDQOL-SF, версия 1.3, включает 36 вопросов из SF-36 (общие вопросы, предназначенные для оценки КЖ при различных заболеваниях и у здоровых лиц), 43 вопроса, отражающие специфику заместительной почечной терапии (ЗПТ), и один вопрос, позволяющий дать оценку состояния здоровья в целом. Шкалы опросника SF-36 «физическое функционирование», «ролевое физическое функционирование», «боль», «общее здоровье» и суммарный показатель физического здоровья Physical Component Summary (PCS) образуют физическую составляющую КЖ. Шкалы «энергичность», «социальное функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование», «психическое здоровье» и суммарный показатель психического здоровья Mental Component Summary (MCS) входят в состав психосоциальной составляющей КЖ. Опросник KDQOL-SF также включает следующие восемь основных шкал, предназначенных специально для больных на ЗПТ: «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «бремя заболевания почек», «трудовой статус», «когнитивные функции», «качество социального взаимодействия», «сексуальные функции», «сон». Дополнительные шкалы направлены на оценку удовлетворенности социальной поддержкой и самооценку состояния здоровья в целом. «Сырые» оценки по каждой шкале опросника KDQOL-SF переводятся в стандартные, так что оценка каждой сферы жизни производится в баллах от 0 до 100: чем выше балл, тем лучше КЖ. Опросник был первоначально разработан в целях измерения КЖ больных, получающих диализную терапию. Однако в дальнейшем была продемонстрирована возможность его использования и применительно к пациентам, перенесшим АТП [8–10]. Больным после трансплантации было предложено пропускать вопрос шкалы «симптомы/проблемы», касающийся проблем с артериовенозной фистулой или перитонеальным катетером. Согласно алгоритму обработки опросника, предусмотрен вариант расчета шкальной оценки в случае пропуска вопроса.

Статистические расчеты выполнены с применением пакета прикладных программ STATISTICA v. 10 («StatSoft Inc», США). Учитывая, что

распределение части показателей КЖ отличалось от нормального, в таблицах приведены средние значения, стандартные отклонения, медианы и интерквартильный размах. Для оценки межгрупповых различий применяли Т-критерий Стьюдента или U-тест Манна–Уитни в зависимости от характера распределения признака. При сравнении частотных величин пользовались  $\chi^2$ -критерием Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий и влияний) принимали равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены результаты сравнения реципиентов почечного трансплантата и пациентов ГД по общим шкалам КЖ. Больные с функционирующим трансплантатом отличались в лучшую сторону по большинству показателей самооценки физического здоровья (физическое функционирование, боль, общее здоровье, суммарный показатель физического здоровья PCS). Что касается показателей психосоциальной составляющей КЖ, у них были существенно более высокие оценки по шкалам энергичности и социального функционирования.

По специфическим для ЗПТ разделам опросника KDQOL-SF у реципиентов почечного трансплантата также отмечены более высокие оценки, чем у пациентов на ГД (табл. 2). Наиболее существенное улучшение наблюдалось по шкале «бремя заболевания почек». В ней пациентам предлагается оценить по пятибалльной шкале насколько верными по отношению к ним представляются следующие утверждения: «Заболевание почек очень мешает мне жить полноценной жизнью», «Заболевание почек отнимает у меня слишком много времени», «Я чувствую себя очень расстроенным, когда сталкиваюсь с конкретными проявлениями своего заболевания», «Я чувствую, что стал обузой для своей семьи». Значимые различия между пациентами, перенесшими АТП, и больными на ГД зарегистрированы и по шкалам «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», позволяющим оценить степень выраженности различных жалоб больных, а также по шкале «трудоустройство» (см. табл. 2). Оценка по шкале трудового статуса рассчитывается исходя из ответов больных на два вопроса: 1) работал ли пациент в течение последних четырех недель и 2) позволяет ли, с точки зрения больного, состояние его здоровья работать. Для

Таблица 1 / Table 1

**Показатели общих шкал связанного со здоровьем качества жизни у реципиентов почечного трансплантата и больных на гемодиализе**  
**Indicators of general health-related quality of life scores in renal transplant recipients and patients on hemodialysis**

Показатели опросника SF-36	Реципиенты почечного трансплантата (n=41)	Больные на гемодиализе (n=142)	p
Физическое функционирование	75,9±23,8 85 (60–95)	60,7±27,3 65 (40–85)	p'=0,002
Ролевое физическое функционирование	51,2±44,7 50 (0–100)	35,0±41,8 0 (0–75)	p*=0,055
Боль	75,4±28,4 84 (55–100)	61,8±28,6 57,5 (35–90)	p'=0,007
Общее здоровье	53,2±19,7 50 (35–70)	37,6±16,0 35 (25–50)	p'<0,001
Энергичность	59,9±19,6 65 (45–80)	49,4±19,9 50 (35–65)	p'=0,003
Социальное функционирование	75,9±22,1 75 (62,5–100)	65,2±27,5 62,5 (50–87,5)	p*=0,038
Ролевое эмоциональное функционирование	59,4±39,8 66,7 (33,3–100)	64,3±44,5 100 (0–100)	p*=0,262
Психическое здоровье	66,4±19,1 64 (56–80)	62,2±18,9 64 (52–76)	p'=0,208
Physical Component Summary (PCS)	45,2±10,0 49,7 (36,4–54,8)	37,1±10,2 37,3 (30–44,5)	p'<0,001
Mental Component Summary (MCS)	45,9±9,2 46,2 (38,9–53,4)	45,7±11,2 49,1 (37–54,4)	p'=0,793

Примечание. Physical Component Summary (PCS) – суммарный показатель физического здоровья, Mental Component Summary (MCS) – суммарный показатель психического здоровья. В таблице приведены M±SD, Me (IQR). p' – Student's T-test, p\* – Mann–Whitney U-test. По всем показателям чем выше балл, тем лучше КЖ.

того, чтобы составить представление об уровне трудоустройства пациентов на различных видах ЗПТ, и в целях сравнения с международными данными мы отдельно проанализировали ответы больных на первый вопрос. По полученным нами данным доля работающих среди реципиентов почечного трансплантата составила 38%, в группе пациентов на ГД – 29%.

Оценка состояния здоровья в целом была существенно выше у больных после АТП (см. табл. 2).

Больные после АТП не отличались от пациентов на ГД по удовлетворенности качеством и продолжительностью сна, состоянием когнитивных функций, сексуальной сферой, качеством социального взаимодействия и социальной поддержкой (см. табл. 2).

Мы сравнили ответы больных с пересаженной почкой и на ГД на отдельные вопросы, входящие в состав шкал «симптомы/проблемы» и «влияние заболевания почек на повседневную деятельность». Реципиентов почечного трансплантата в меньшей степени беспокоил кожный зуд. Только 8% больных испытывали умеренное, сильное или очень сильное беспокойство по этому поводу, тогда как среди больных на ГД – 39%,  $p < 0,001$ . Аналогично онемение кистей или стоп беспокоило 13% больных, перенесших АТП, и 33% пациентов на

ГД,  $p = 0,017$ . Если среди больных с пересаженной почкой жалобы на мышечные боли предъязыляли 22%, то в группе пациентов на ГД – 44%,  $p = 0,013$ . В числе наиболее характерных для пациентов обеих групп – жалобы на утомляемость, упадок сил. Беспокойство по этому поводу испытывали 39% больных после АТП и 44% пациентов на ГД,  $p = 0,584$ . Наиболее значимым стресс-фактором для пациентов на ГД является ограниченная возможность путешествовать (75% больных испытывали умеренное, сильное или очень сильное беспокойство в связи с этим). Для реципиентов почечного трансплантата этот фактор сохраняет свою актуальность, но число больных, испытывающих беспокойство по этому поводу, существенно меньше – 42%,  $p < 0,001$ . Если среди пациентов на ГД 68% сообщали о психотравмирующем влиянии ограничений в потреблении жидкости, то в группе больных с пересаженной почкой – только 17%,  $p < 0,001$ .

Был проведен сравнительный анализ показателей КЖ работающих и неработающих реципиентов почечного трансплантата. У работающих больных отмечены существенно более высокие оценки по большинству шкал физической составляющей КЖ: по физическому функционированию –  $88,0 \pm 14,9$  против  $68,0 \pm 25,5$  у нера-

Таблица 2 / Table 2

**Показатели специфических для заместительной почечной терапии шкал опросника KDQOL-SF у реципиентов почечного трансплантата и больных на гемодиализе**  
**Indicators of renal replacement-specific scales of the KDQOL-SF questionnaire in renal transplant recipients and hemodialysis patients**

Показатели специфических для ЗПТ шкал	Реципиенты почечного трансплантата (n=41)	Больные на гемодиализе (n=142)	p
Симптомы/проблемы	82,3±17,6 87,5 (75–96,9)	74,5±14,5 77,1 (62,5–85,4)	$p^* = 0,007$
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность	75,3±20,2 78,1 (57,8–90,6)	66,4±20,7 71,9 (53,1–81,3)	$p^* = 0,014$
Бремя заболевания почек	57,3±27,2 62,5 (37,5–81,3)	37,8±22,9 37,5 (18,8–50)	$p^* < 0,001$
Трудовой статус	50,0±37,8 50 (0–100)	34,9±43,3 0 (0–100)	$p^* = 0,043$
Когнитивные функции	74,8±19,1 76,7 (63,3–86,7)	79,5±16,2 80,0 (66,7–100)	$p^* = 0,118$
Качество социального взаимодействия	75,4±16,0 80 (60–86,7)	79,7±15,8 80 (66,7–93,3)	$p^* = 0,143$
Сексуальные функции	84,7±25,2 100 (75–100)	82,0±22,5 87,5 (75–100)	$p^* = 0,424$
Сон	61,7±17,9 67,5 (47,5–72,5)	59,5±19,3 58,8 (45–75)	$p^* = 0,537$
Социальная поддержка	71,8±27,3 83,3 (50–100)	69,0±25,4 66,7 (50–83,3)	$p^* = 0,456$
Оценка состояния здоровья в целом	61,9±20,5 60 (50–80)	48,2±16,0 50 (40–50)	$p^* < 0,001$

Примечание. В таблице приведены  $M \pm SD$ , Me (IQR).  $p^*$  – Student's T-test,  $p^*$  – Mann-Whitney U-test. По всем показателям чем выше балл, тем лучше КЖ.

ботающих,  $p=0,009$ ; по ролевому физическому функционированию –  $73,3\pm 41,7$  против  $36,0\pm 40,9$ ,  $p=0,008$ ; по свободе от боли –  $91,8\pm 15,3$  против  $64,6\pm 29,9$ ,  $p=0,002$ ; по суммарному показателю физического здоровья PCS –  $51,2\pm 6,9$  против  $41,2\pm 9,7$ ,  $p=0,001$ . Показатели двух из пяти шкал психосоциальной составляющей КЖ также были выше у работающих пациентов, перенесших АТП: энергичность –  $69,0\pm 14,9$  против  $53,6\pm 20,1$  у неработающих,  $p=0,014$ ; психическое здоровье –  $74,7\pm 15,8$  против  $61,1\pm 19,6$ ,  $p=0,029$ . Из числа специфических для ЗПТ шкал работающие пациенты отличались в лучшую сторону по шкалам «влияние заболевания почек на повседневную деятельность» ( $85,1\pm 18,1$  у работающих,  $69,7\pm 19,5$  у неработающих,  $p=0,026$ ) и «бремя заболевания почек» ( $70,7\pm 22,2$  у работающих,  $49,7\pm 27,3$  у неработающих,  $p=0,024$ ). Оценка состояния здоровья в целом также была существенно выше у работающих пациентов:  $74,6\pm 19,4$  против  $54,8\pm 17,8$  у неработающих,  $p=0,004$ .

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, представляемая работа является первым отечественным исследованием КЖ реципиентов почечного трансплантата с использованием опросника, в состав которого входят специфические для ЗПТ шкалы оценки КЖ. Специальные шкалы позволяют уловить влияние определенного заболевания (лечения) на КЖ пациентов, выявить проблемные сферы жизни больных, сопоставить эффективность различных видов терапии. Для наиболее полной и корректной оценки КЖ целесообразно использовать опросники, включающие и общие шкалы для измерения КЖ независимо от вида заболевания (лечения), и специфические для данного заболевания (лечения) шкалы оценки КЖ. Примером такого опросника является психодиагностическая методика KDQOL-SF™, применявшаяся в настоящем исследовании.

По результатам сравнительного анализа значения большинства показателей физической составляющей КЖ у реципиентов почечного трансплантата значительно выше, чем у больных на ГД. Пациентов с функционирующим трансплантатом отличают более высокая способность справляться с различными физическими нагрузками, менее выражены боль и ее ограничивающее влияние на повседневную деятельность. Они высказывают более высокую удовлетворенность состоянием здоровья в целом, оптимистичнее оценивают перспективы дальнейшего лечения. Соответственно и суммарный показатель физического здоровья PCS в этой

группе больных выше. Полученные данные согласуются с результатами подавляющего большинства исследований, в которых продемонстрированы более высокие показатели самооценки физического здоровья у больных с пересаженной почкой по сравнению с пациентами на ГД [8, 11–14]. В отношении психосоциальной составляющей КЖ мнения исследователей не столь единодушны. По одним данным, больные после успешной АТП отличались от пациентов на ГД в лучшую сторону по всем или подавляющему большинству показателей психосоциальной составляющей КЖ [8, 11, 13]. Результаты других исследований свидетельствуют о том, что АТП предпочтительнее ГД лишь по отдельным параметрам психосоциальной компоненты КЖ [15, 16]. Есть данные, что эти два вида ЗПТ вообще не различались по оценкам психосоциальной составляющей КЖ [14, 17]. В нашей работе значимые различия отмечены по двум из пяти показателей психосоциальной составляющей КЖ – энергичности и социальному функционированию.

Что касается специфических для ЗПТ показателей КЖ, у реципиентов почечного трансплантата выше, чем у пациентов на ГД, оценки шкал «бремя заболевания почек», «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность». Аналогичные результаты получены в работах исследователей из Венгрии, Польши и Норвегии [9, 12, 14]. Как было указано выше, больным после успешной АТП свойственна и более высокая, чем пациентам на ГД, удовлетворенность жизнью в целом (см. оценки по шкалам общего здоровья и состояния здоровья в целом). Жизнь больных с пересаженной почкой сопряжена с действием ряда специфических стресс-факторов, включая осложнения, иммуносупрессивную терапию, сопровождающуюся изменениями внешности и другими побочными эффектами. Несмотря на это, по сравнению с пациентами на ГД, они ощущают свою жизнь как более полноценную. А по некоторым показателям КЖ реципиенты почечного трансплантата даже приближаются к здоровым лицам [9, 10, 13, 18]. Меньшая стрессогенность АТП по сравнению с ГД прослеживается и в ответах больных на вопросы, связанные с различными соматическими жалобами и стресс-факторами. Так, в числе наиболее значимых для больных на ГД психотравмирующих факторов – ограниченная возможность путешествовать и необходимость соблюдать водно-питьевой режим. После успешной АТП значимость этих факторов резко снижается. Жалобы на кожный зуд, мышечные боли, онемение кистей

или стоп также становятся менее актуальными. В то же время, и реципиенты почечного трансплантата, и пациенты на ГД часто высказывают жалобы на повышенную утомляемость, упадок сил.

Одним из важных критериев успешности реабилитации пациентов трудоспособного возраста является сохранение трудовой активности. По данным различных авторов, среди больных с пересаженной почкой работают от 29 до 59% [19–21]. В проведенном нами исследовании доля работающих пациентов после АТП составила 38% против 29% на ГД. У пациентов с функционирующим трансплантатом выше, чем у больных на ГД, удовлетворенность своим трудовым статусом. При этом, однако, по сравнению с другими шкалами КЖ по шкале трудового статуса получена одна из самых низких оценок в обеих группах больных. Процент трудоустроенных российских больных после АТП, самооценка их возможностей по сохранению трудовой активности остаются достаточно низкими, что повышает актуальность психокоррекционной работы с этими больными, направленной на формирование мотивации к трудовой деятельности.

Согласно результатам сравнительного анализа КЖ работающих и неработающих реципиентов почечного трансплантата, значимые различия выявлены по оценке состояния здоровья в целом, показателям физической составляющей КЖ, психическому здоровью, общей активности. Все эти показатели были выше у работающих больных. Кроме того, работающие пациенты в существенно меньшей степени ощущали «бремя заболевания почек» и ограничивающее влияние болезни почек на повседневную деятельность. Можно предположить существование кольцевой зависимости между статусом трудоустройства и показателями КЖ. Сохранение трудовой активности способствует формированию ощущения благополучия и полноценности жизни. В свою очередь удовлетворенность жизнью, наличие интереса к жизни создают предпосылки для трудоустройства.

К ограничениям представляемого исследования можно отнести его одноцентровый характер. Его сильная сторона – использование опросника, включающего специфические для ЗПТ разделы, что позволяет составить всестороннее представление о КЖ больных с функционирующим трансплантатом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АТП обеспечивает более высокое КЖ по сравнению с ГД-терапией. Улучшение касается физи-

ческого и социального функционирования, общей активности. Бремя заболевания почек, его ограничивающее влияние на повседневную деятельность ощущаются пациентами после АТП в меньшей степени. Снижается частота различных жалоб, связанных с заболеванием почек и лечением.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fiebigler W, Mitterbauer C, Oberbauer R. Health-related quality of life outcomes after kidney transplantation. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2(2). doi: 10.1186/1477-7525-2-2
2. Бикбов БТ, Томилина НА. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрология и диализ* 2016; 18(2): 98–164 [Bikbov BT, Tomilina NA. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years. *Nephrology and Dialysis* 2016; 18 (2): 98–164]
3. Пикалова НН, Мовчан ЕА, Тов НЛ и др. Качество жизни и клинико-лабораторная характеристика реципиентов почечного трансплантата. *Нефрология* 2013; 17(2): 66–74 [Pikalova NN, Movchan EA, Tov NL et al. The relationship of quality of life and clinical and laboratory characteristics or renal transplant recipients. *Nephrology* 2013; 17(2): 66–74]
4. Загородникова НВ, Сторожев РВ, Анисимов ЮА и др. Оценка качества жизни пациентов после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы. *Трансплантология* 2017; 9(3): 236–241 [Zagorodnikova NV, Storozhev RV, Anisimov YuA et al. Evaluation of patient's life quality after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplantology* 2017; 9(3):236–241]. doi:10.23873/2074-0506-2017-9-3-236–241]
5. Hays RD, Kallich J, Mapes DL et al. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), Version 1.3: A Manual for use and scoring. RAND, Santa Monica, CA., 1997; 39 p
6. Васильева ИА. Российская версия опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе. *Нефрология* 2007; 11(1): 64–70 [Vasilieva IA. Russian version of the questionnaire the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) a valuable diagnostic instrument for assessing quality of life of dialysis patients. *Nephrology* 2007; 11(1): 64–70]
7. Смирнов АВ, Васильева ИА, Нестерова ОБ и др. Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Тер арх* 2014; 86(6): 11–17 [Smirnov AV, Vasilieva IA, Nesterova OB et al. Quality of life and cognitive functions in patients with end-stage renal failure on hemodialysis using a succinate-containing dialyzing solution. *Ter Arkh* 2014; 86(6):11–17]
8. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011; 11(10): 2093–2109. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x
9. von der Lippe N, Waldum B, Brekke FB et al. From dialysis to transplantation: a 5-year longitudinal study on self-reported quality of life. *BMC Nephrol* 2014; 15:191. doi: 10.1186/1471-2369-15-191
10. Costa-Requena G, Cantarell MC, Moreso F et al. Health related quality of life in renal transplantation: 2 years of longitudinal follow-up. *Med Clin (Barc)* 2017 149(3): 114–118. doi: 10.1016/j.medcli.2017.02.032
11. Liem YS, Bosch JL, Arends LR et al. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health* 2007; 10(5): 390–397. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00193.x

12. Kovacs AZ, Molnar MZ, Szeifert L et al. Sleep disorders, depressive symptoms and health-related quality of life – a cross-sectional comparison between kidney transplant recipients and waitlisted patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(3): 1058–1065. doi: 10.1093/ndt/gfq476

13. Maglakelidze N, Pantsulaia T, Tchokhoniidze I et al. Assessment of Health-Related Quality of Life in Renal Transplant Recipients and Dialysis Patients. *Transplant Proc* 2011; 43(1): 376–379. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.12.015

14. Czyżewski L, Sańko-Resmer J, Wyzgał J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ann Transplant* 2014; 19: 576–585. doi: 10.12659/AOT.891265

15. Пикалова НН, Мовчан ЕА. Качество жизни гемодиализных пациентов, находившихся в листе ожидания почечного трансплантата, до и после трансплантации почки. *Медицина экстремальных ситуаций* 2013; 2(44): 33–36 [Pikalova NN, Movchan EA. Health related quality of life in dialysis patients awaiting kidney transplant. Before and after surgery. *Medicine of extreme situations* 2013; 2(44): 33–36]

16. Landreneau K, Lee K, Landreneau MD. Quality of life in patients undergoing hemodialysis and renal transplantation – a meta-analytic review. *Nephrol Nurs J* 2010; 37(1): 37–44

17. van Sandwijk MS, Al Arashi D, van de Hare FM et al. Fatigue, anxiety, depression and quality of life in kidney transplant recipients, haemodialysis patients, patients with a haematological malignancy and healthy controls. *Nephrol Dial Transplant* 2018; May 2. doi: 10.1093/ndt/gfy103. [Epub ahead of print]

18. Stømer U, Bergrem H, Gøransson LG. Health-related quality of life in kidney transplant patients and non-renal replacement therapy patients with chronic kidney disease stages 3b-4. *Ann Transplant* 2013; 18: 635–642. doi: 10.12659/AOT.889124

19. Bohlke M, Marini SS, Gomes RH et al. Predictors of employment after successful kidney transplantation – a population-based study. *Clin Transplant* 2008; 22(4): 405–410. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00797.x

20. De Baere C, Delva D, Kloeck A et al. Return to work and social participation: does type of organ transplantation matter? *Transplantation* 2010; 89(8): 1009–1015. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ce77e5

21. Danuser B, Simcox A, Studer R et al. Employment 12 months after kidney transplantation: An in-depth bio-psycho-social analysis of the Swiss Transplant Cohort. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175161. doi: 10.1371/journal.pone.0175161. eCollection 2017

#### Сведения об авторе:

Васильева Ирина Андреевна, д-р психол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, лаборатория почечной недостаточности, ст. науч. сотр. Тел.: (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru

Irina A. Vasilieva PhD, DPsycholSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolsoy st., 17, build. 54. Pavlov First St-Petersburg State Medical University, Scientific and Clinical Research Centre, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency, senior researcher. Phone (812) 338-69-34; E-mail: ira707@yandex.ru

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 19.01.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 19.01.2018

Accepted for publication: 22.05.2018

© О.В.Семешина, В.Н.Лучанинова, А.Ни, Е.В.Маркелова, Н.В.Горелик, А.С.Крутова, О.Г.Быкова, 2018

УДК 616.61-036.12-053.2-07 : 577.175.14

Для цитирования: Семешина ОВ, Лучанинова ВН, Ни А, Маркелова ЕВ и др. Диагностическая значимость цитокинового профиля сыворотки крови при хронической болезни почек у детей. Нефрология 2018; 22 (4): 81–89

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-81-89

For citation: Semeshina OV, Luchaninova VN, Nee A, Markelova EV et al. Diagnostic significance of blood serum cytokine profile for chronic kidney disease in children. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 81–89 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-81-89

*О.В. Семешина<sup>1,2,\*</sup>, В.Н. Лучанинова<sup>1,3</sup>, А. Ни<sup>2</sup>, Е.В. Маркелова<sup>2</sup>,  
Н.В. Горелик<sup>1</sup>, А.С. Крутова<sup>1</sup>, О.Г. Быкова<sup>2</sup>*

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Краевая детская клиническая больница №1, г. Владивосток; <sup>2</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток; <sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

*O.V. Semeshina<sup>1,2,\*</sup>, V.N. Luchaninova<sup>1,3</sup>, A. Nee<sup>2</sup>, E.V. Markelova<sup>2</sup>,  
N.V. Gorelik<sup>1</sup>, A.S. Krutova<sup>1</sup>, O.G. Bykova<sup>2</sup>*

## DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BLOOD SERUM CYTOKINE PROFILE FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

<sup>1</sup>Regional Children's Clinical Hospital №1, Vladivostok, <sup>2</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, <sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov St. Petersburg, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** изучить диагностическую и прогностическую значимость определения показателей цитокинового статуса сыворотки крови у детей с различными нозологическими формами заболеваний почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 255 детей с различными заболеваниями почек [с мочекаменной болезнью (МКБ) – 16, с воспалительными заболеваниями почек (МВЗП) – 174, с гломерулопатиями (ГН) – 65]. Во всех группах обследуемых преобладали дети с 1-й и 2-й стадией ХБП (100, 97,5 и 95,4% соответственно). Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей. У всех обследованных определяли содержание в сыворотке крови TNF- $\alpha$ , TNF-RI и TNF-RII, IL-10, TGF- $\beta_1$  и TGF- $\beta_3$ , IL-2, IL-2-SR). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Повышение уровня TNF- $\alpha$  сыворотки крови можно рассматривать как высокоспецифичный маркер хронизации острого пиелонефрита, тогда как снижение концентрации TNF-RII – отнести к показателям полной клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита. Повышение TNF- $\alpha$  и TNF-RI можно также рассматривать в качестве маркера аутоиммунного воспаления. Дефицит IL-2, IL-10 и TGF- $\beta_3$  при повышении IL-2 R в крови необходимо использовать как маркер воспалительных и аутоиммунных заболеваний почек, а повышение TGF- $\beta_1$  – как ранний маркер развития нефросклероза, особенно у больных с гломерулонефритом. Увеличение TNF- $\alpha$ /ИЛ-10 более чем в 4 раза дает возможность позиционировать его в качестве дополнительного диагностического критерия воспалительного и аутоиммунного процесса в почках. Увеличение экскреции с мочой TNF- $\alpha$  на фоне снижения ИЛ-10 с сохранением стабильно высоких концентраций TGF- $\beta_1$  является маркером воспаления и фиброза при воспалительных заболеваниях почек и гломерулонефритах. Своевременная нефропротективная терапия, направленная на торможение прогрессирования ХБП и ее осложнений, должна включать и модуляцию цитокинового статуса.

**Ключевые слова:** цитокины, хроническая болезнь почек, дети

### ABSTRACT

**THE AIM:** to study diagnostic and prognostic significance of blood serum cytokine status evaluation in children with different nosological forms of kidney diseases. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 255 children with various kidney diseases (kidney stone disease (KSD) – 16, with infectious kidney diseases (IKD) – 174, with a glomerulopathy (GP) – 65). In all study groups were dominant children with 1st and 2nd stage of CKD (100%, 97,5% and 95,4% respectively). The control group included 50 virtually healthy children. All patients determined level of TNF- $\alpha$ , TNF-RI and TNF-RII, IL-10, TGF- $\beta_1$  and TGF- $\beta_3$ , IL2, IL2-SR in blood serum. **RESULTS.** Increase of TNF- $\alpha$  level in blood serum can be considered as a highly specific marker of acute pielonephritis chronization, as well as decrease of TNF-RII concentration can be considered as a marker of full clinical and laboratory pielonephritis remission. The increase in TNF- $\alpha$  and TNF-RI can also be considered as a marker of autoimmune inflammation. Deficiency of IL-2, IL-10 and TGF- $\beta_3$  with an increase in IL-2 R in blood should be used as a marker of bacterial-inflammatory and autoimmune kidney diseases, and TGF- $\beta_1$  increase as an early marker of nephrosclerosis, especially in patients with glomerulonephritis. The increase of the inflammatory index TNF- $\alpha$  / IL-10 more than 4 times, gives us

\*Семешина О.В. 690078, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 27, Краевая детская клиническая больница №1, нефрологическое отделение. Тел.: 8(423) 245-54-43, E-mail: sova31@yandex.ru

the opportunity to position it as an additional diagnostic criterion for infectious and autoimmune process in the kidneys. The increase in urinary excretion of TNF- $\alpha$  with the decrease of IL-10 by maintaining consistently high concentrations of TGF- $\beta_1$  is a marker of inflammation and fibrosis in infectious kidney diseases and glomerulonephritis. Modern nephroprotection therapy directed at slowing progression of CKD and its complications should include modulation of cytokine status.

**Keywords:** cytokines, chronic kidney disease, children

## ВВЕДЕНИЕ

Начало XXI века во всем мире ознаменовано ростом распространенности хронической болезни почек (ХБП) уже в детском возрасте, снижением качества жизни и социальной активности пациентов [1–6]. Морфологической основой дисфункции почек при ХБП является нефросклероз [7]. Детский возраст представляет собой уникальный период жизни человека, когда нефропротективные мероприятия наиболее эффективны. Поэтому поиск биомаркеров повреждения почечной ткани, как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, имеет особое значение в педиатрии [7–11].

Участие цитокинов в патогенезе различных заболеваний почек подтверждено результатами ряда исследований последних лет [12–17]. Показано, что цитокины могут синтезироваться эпителиоцитами проксимальных канальцев, оказывая в дальнейшем пара- или аутокринное влияние на клетки-мишени, стимулируя процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, роста и секреции [18, 19]. Несмотря на локальный характер действия, некоторые из них обнаруживаются в системном кровотоке и биологических жидкостях, что может иметь диагностическое значение при заболеваниях почек [20, 21]. Однако большая часть исследований в настоящее время посвящены цитокинам при отдельных группах или нозологических формах болезней почек без акцента на стадию ХБП и без сравнения изучаемых показателей в зависимости от первичного заболевания [12–17].

Цель исследования – изучение диагностической и прогностической значимости определения показателей цитокинового статуса сыворотки крови у детей с различными нозологическими формами заболеваний почек.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 255 детей с различными заболеваниями почек. Контрольную группу составили 50 практически здоровых детей. Больные были распределены на 3 группы: 1-я группа – 16 детей с мочекаменной болез-

нью (МКБ) и дисметаболической нефропатией (ДМН) без инфекции, 2-я группа – 174 ребенка с микробно-воспалительными заболеваниями почек (МВЗП), 3-я группа – 65 детей с гломерулопатиями (ГН). Среди детей с МВЗП было 165 наблюдений с острым и хроническим пиелонефритом и 9 – с циститом. Развитие микробно-воспалительного процесса в мочевой системе было обусловлено следующими факторами: ВПР МВС – 40, из них пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 11, гидронефроз – 10, удвоение почек – 9, кисты почек – 3, гипоплазия почки – 3, стеноз пиелoureтрального сегмента – 2, тазовая дистопия – 2; ДМН – 80; нейрогенный мочевой пузырь (НМП) – 26 детей. При ХБП в зависимости от стадии выявлена различная патология. При 1 ст. – это ДМН и НДМП (средний возраст детей 9,1 года), при 2 ст. – ВПР МВС (представленные выше) и ДМН (средний возраст детей 6,8 года). Причем, у больных с ХБП 2 ст. в 70% случаев отмечалось сочетание нескольких факторов. При 3 ст. – ПМР, рефлюкс-нефропатия (мальчик 16 лет и девочка 13 лет), при 4 ст. – гидронефроз обеих почек (мальчик 1 год), при 5 ст. – кистозная дисплазия обеих почек (мальчик 15 лет),

Длительность болезни во всех группах наблюдаемых больных была больше 3 мес. У каждого ребенка определена стадия ХБП согласно классификации National Kidney Foundation-K/DOQI (2003) в соответствии с уровнем СКФ, рассчитанной по формуле Шварца (2009) [22, 23] (табл.1).

Преобладали дети с 1-й и 2-й стадией ХБП. Поэтому показатели цитокинового профиля детей с ХБП С3–5 стадией (ХПН) использовали только для оценки воспалительного индекса (ВИ), который рассчитывали как соотношение про- и противовоспалительных цитокинов [13, 14].

Средний возраст обследованных детей: 1-я группа – 10,7  $\pm$  2,7 года, 2-я группа – 8,7  $\pm$  0,7 года, 3-я группа – 9,1  $\pm$  1,1 года,  $p > 0,1$ . По половому составу в 1-й и 3-й группах преобладали мальчики (87,5 и 60% соответственно), а во 2-й – девочки (83,3%).

Всем обследуемым было выполнено количественное определение в сыворотке крови следу-

ющих цитокинов: TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , фактор некроза опухоли альфа), TNFRI и TNFRII (tumor necrosis factor I and II receptor, рецепторы I и II к фактору некроза опухоли), IL-10 (interleukin-10, интерлейкин-10), TGF- $\beta_1$  и TGF- $\beta_3$  (transforming growth factor- $\beta$ , трансформирующий фактор роста- $\beta$  1-го и 3-го типов), IL-2 (interleukin-2, интерлейкин-2), IL-2-SR (interleukin-2 solublereceptor, растворимый рецептор к интерлейкину-2). Забор крови осуществляли у каждого ребенка в утреннее время натощак, далее образцы крови хранили при  $-76$  °C. Исследование проводили методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc» (США) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества показателей осуществляли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы, выражали в пг/мл или нг/мл. Образцы крови исследовали в лицензированной лаборатории химии неинфекционного иммунитета Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова» Дальневосточного отделения Российской академии наук (руководитель отдела, д-р хим. наук проф. П.А. Лукьянов).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10» («StatSoft», США), «Microsoft Excel 10». Для оценки показателей цитокинов применяли непараметрическую статистику и анализ качественных данных («U-критерий Манна–Уитни»,  $p$  – значение двустороннее, расчет значения критерия корреляции  $R$ , медианы и квартилей). Для оценки цитокинового профиля крови у детей 3-й группы (МВЗП) использовали параметрическую статистику: средние величины

признаков ( $M$ ), ошибки средних величин ( $\pm m_x$ ), для оценки статистической значимости полученных результатов в расчетах применяли  $t$ -критерий Стьюдента. Для определения клинической значимости показателя TNF- $\alpha$  применялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) – метод линейной регрессии с построением ROC-кривых, который позволяет оценить качество модели (диагностического признака – его чувствительности и специфичности), с использованием программы Med Calc. При этом учитывался показатель AUC (Area Under Curve). О качестве теста судили по экспертной шкале для значений AUC. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа, TNF- $\alpha$ ) – это провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами [20, 21]. В нашем исследовании у всех больных с заболеваниями почек уровень TNF- $\alpha$  в крови выше, чем у здоровых детей, причем достоверно выше у детей с МВЗП и ГН (табл. 2). Интересен тот факт, что у всех больных с заболеваниями почек уровень TNF- $\alpha$  в моче также достоверно выше (собственные исследования), чем у здоровых детей, наиболее высокий его показатель был обнаружен в группе больных с гломерулонефритами [24], что совпадает с данными других исследователей [14, 25–27]. И.И. Жизневская и соавт. (2014) показали, что дебют гломерулопатий независимо от дальнейшего их течения характеризовался высоким уровнем ФНО-альфа, что свидетельствует о выраженности воспалительного иммунопатологического процесса в почках при изучаемой патологии [14].

При выполнении бинарного логистического регрессионного анализа и построении ROC-кривой для показателя TNF- $\alpha$  определялось расположение кривой в левом верхнем углу как у

Таблица 1 / Table 1

### Распределение больных в зависимости от стадии ХБП Distribution of patients depending on the stage of CKD

Стадии ХБП	Болезни органов мочевой системы (абс., %)					
	ДМН и МКБ (n=16)		МВЗП (n=174)		ГН (n=65)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
С1	13	81,3	145	83,3	56	86,2
С2	3	18,7	25	14,4	6	9,2
С3	0	0	1	0,6	2	3,1
С4	0	0	2	1,1	1	1,5
С5	0	0	1	0,6	0	0
Всего	16	100	174	100	65	100

детей с МВЗП, так и у детей с ГН. Интервал AUC под кривой для данных групп наблюдения был практически одинаковым (0,8). Это доказывает, что качество модели (по экспертной шкале) очень хорошее.

Известно, что множественные активности TNF реализуются через два типа рецепторов – тип 1 и тип 2 [20]. Растворимые рецепторы связывают и нейтрализуют TNF- $\alpha$ . Показатель TNFR1 $\beta$  в крови у всех больных выше, чем у здоровых детей, но достоверных различий между всеми группами детей не обнаружено, причем наиболее высокий TNFR1 $\beta$  у детей с гломерулонефритами в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. TNFR2 в крови у всех наблюдаемых больных детей (группы 2–4) ниже, чем у здоровых. Самый низкий показатель TNFR2 в крови обнаружен в группе детей с МВЗП, что статистически значимо ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

При анализе содержания TNF- $\alpha$  в крови у детей с острым ( $n=35$ ) и хроническим пиелонефритом ( $n=80$ ) (ПН) в динамике заболевания выявлено достоверное его повышение при остром пиелонефрите по сравнению с показателями контрольной группой ( $n=22$ ) ( $21,87 \pm 5,23$  и  $4,28 \pm 0,67$  пг/мл соответственно;  $p \leq 0,005$ ). Установлено

достоверное увеличение TNF- $\alpha$  и у детей с хроническим пиелонефритом при обострении болезни ( $n=43$ ), частичной ( $n=10$ ) и полной клинико-лабораторной ремиссии ( $n=27$ ) по сравнению с контрольной группой ( $26,25 \pm 4,77$ ;  $19,44 \pm 3,51$ ;  $17,52 \pm 3,47$  пг/мл соответственно  $p \leq 0,001$ ) (рис. 1). В исследованиях О.Г. Быковой (2013, 2014) также статистически доказано повышение TNF- $\alpha$  в крови у детей на всех стадиях хронического пиелонефрита [16, 29].

При анализе показателей растворимого рецептора II фактора некроза опухоли- $\alpha$  выявлено значительное достоверное снижение растворимого рецептора II фактора некроза опухоли- $\alpha$  в крови у больных с острым пиелонефритом ( $1381,81 \pm 167,79$  пг/мл;  $p \leq 0,002$ ) по сравнению с показателем контрольной группы ( $2897,94$  пг/мл) (рис. 2).

При хроническом пиелонефрите также определено достоверное снижение уровня sTNFR2 в крови у больных на всех стадиях, при этом более значимое его снижение отмечено в активной стадии ( $1766,37 \pm 118,11$  пг/мл;  $p \leq 0,02$ ). В стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии показатель sTNFR2 равен  $1813,83 \pm 155,49$  пг/мл ( $p \leq 0,05$ ) и полной клинико-лабораторной ремиссии –

Таблица 2 / Table 2

### Содержание TNF- $\alpha$ и его растворимых рецепторов I и II типа в сыворотке крови у детей с заболеваниями почек

#### The content of TNF- $\alpha$ and its soluble Type I and II receptors in serum in children with kidney disease

Показатель	Группы наблюдения				Уровень значимости (p)
	Контрольная группа (1)	Дети с МКБ и ДМН (2)	Дети с МВЗП (3)	Дети с ГН (4)	
	1	2	3	4	
TNF- $\alpha$ , пг/мл	(n=50) 4,8 (2,2–7,9)	(n=10) 8,1 (2,2–12,5)	(n=74) 14,1 (4,0–27,8)	(n=21) 11,4 (2,4–39,7)	$p_1 - p_3 < 0,01$ $p_1 - p_4 < 0,05$
TNF- $\alpha$ RI, пг/мл	(n=50) 712,3 (703,3–814,1)	(n=3) 724,3 (397,7–774,5)	(n=19) 754,6 (694,4–830,4)	(n=17) 926,4 (795,4–1056,9)	
TNF- $\alpha$ RII, пг/мл	(n=50) 3000 (2895,2–3150,4)	(n=8) 2277,5 (1999,1–3169,9)	(n=54) 1732,7 (1287,6–2369,6)	(n=18) 2279,3 (1874,9–2836,7)	$p_1 - p_3 < 0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей M (Q25–Q75).  $p_1 - p_2$  – достоверность различий между здоровыми детьми и детьми с МКБ и ДМН;  $p_1 - p_3$  – достоверность различий между здоровыми детьми и детьми МВЗП;  $p_1 - p_4$  – достоверность различий между пациентами с ГН и здоровыми детьми.

Таблица 3 / Table 3

### Содержание IL-2 и его растворимого рецептора в сыворотке крови у детей с заболеваниями почек

#### The concentration of IL-2 and its soluble serum receptor in children with kidney disease

Показатель	Группы наблюдения				Уровень значимости (p)
	Здоровые дети (1)	Дети с МКБ и ДМН (2)	Дети с МВЗП (3)	Дети с ГН (4)	
	1	2	3	4	
IL-2, пг/мл	(n=50) 9,0 (3,7–19,9)	(n=2) 7,1 (6,3–7,8)	(n=21) 0,4 (0,3–62,2)	(n=16) 10,4 (0,3–970,5)	$p_1 - p_3 < 0,001$ $p_3 - p_4 < 0,05$
IL-2 R, пг/мл	(n=50) 356,4 (207,3–564,1)	(n=2) 544,3 (325,1–763,4)	(n=21) 436,2 (180,7–971,9)	(n=16) 458,4 (307,3–861,2)	

1993,24 ± 159,46 пг/мл ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с показателем контрольной группы (2897,94 пг/мл) (рис. 2).

Интерлейкин-2 (IL-2) – растворимый гликопротеид, являющийся провоспалительным цитокином, медиатором иммунитета и воспаления. Он продуцируется Т-клетками в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию [20]. В нашем исследовании IL-2 в крови у больных с МВЗП достоверно ниже по сравнению с группой здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Однако уровень рецептора IL-2 R выше у всех детей с заболеваниями почек по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 3). В исследованиях, проводимых нами ранее, показатель IL-2 в моче у всех больных достоверно ниже по сравнению с группой здоровых детей ( $p < 0,05$ ). Самый низкий показатель оказался у детей с обменными нарушениями. Однако уровень рецептора IL-2 R в моче достоверно выше у детей с МВЗП и детей с ГН по сравнению с группой здоровых детей. Самый высокий статистически значимый показатель зарегистрирован у детей с МВЗП, что вполне закономерно ( $p < 0,05$ ) [24].

IL-10 относится к группе противовоспалительных цитокинов [20]. В нашем исследовании показатель IL-10 в крови у больных детей всех групп оказался достоверно меньше, чем в контрольной группе (табл. 4). Самый достоверно значимый низкий показатель IL-10 в крови обнаружен в группе детей с МВЗП ( $p < 0,001$ ). Полученные данные совпадают с данными других исследователей [12, 15].

В крови нами исследованы противовоспалительные цитокины: TGF- $\beta_1$  и TGF- $\beta_3$ . Выявлено, что уровень цитокина TGF- $\beta_1$  у пациентов 4-й группы достоверно (и закономерно) выше, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Интересно, что уровень цитокина TGF- $\beta_3$  у детей с об-



Рис. 1. Концентрация TNF- $\alpha$  в крови у детей с пиелонефритом.  
Figure 1. TNF- $\alpha$  concentration in the blood of children with pyelonephritis.

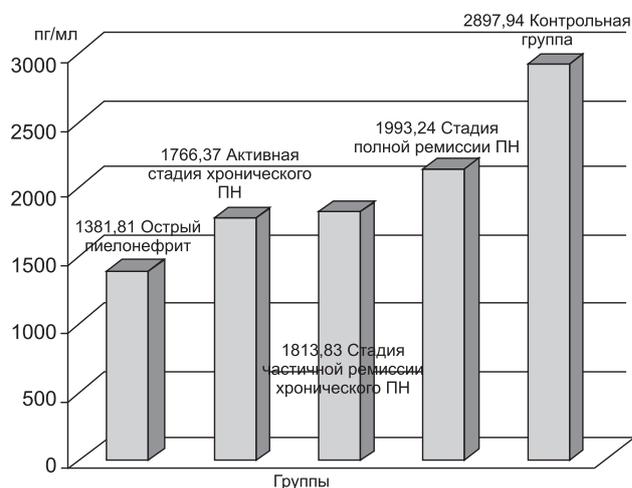


Рис. 2. Концентрация stTNFRII в крови у детей с пиелонефритом.  
Figure 2. Concentration of stTNFRII in the blood of children with pyelonephritis.

Таблица 4 / Table 4

**Содержание противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у детей с заболеваниями почек**  
**The contentration of anti-inflammatory cytokines in the blood serum in children with kidney disease**

Показатель	Здоровые дети	Дети с МКБ и ДМН	Дети с МВЗП	Дети с ГН	Уровень значимости (p)
	1	2	3	4	
IL-10, пг/мл	(n=50) 36,7 (20,7–60,1)	(n=8) 14,5 (6,4–25,8)	(n=78) 10,0 (1,9–26,8)	(n=24) 12,6 (6,8–38,1)	$p_1 - p_2 < 0,05$ $p_1 - p_3 < 0,001$ $p_1 - p_4 < 0,01$
TGF- $\beta_1$ , нг/мл	(n=50) 15,1 (12,4–36,8)	(n=2) 18,5 (13,9–22,9)	(n=12) 18,2 (12,2–22,3)	(n=13) 35,5 (22,3–43,6)	$p_1 - p_4 < 0,05$
TGF- $\beta_3$ , пг/мл	(n=50) 112,2 (106,0–126,4)	(n=8) 123,3 (46,7–291,5)	(n=74) 63,6 (19,3–110,7)	(n=13) 52,1 (29,9–92,8)	$p_1 - p_3 < 0,05$ $p_1 - p_4 < 0,05$

менными заболеваниями оказался также выше, чем у здоровых детей. У детей с МВЗП и ГН показатель  $TGF-\beta_3$  в крови оказался достоверно ниже по сравнению с детьми контрольной группы (см. табл. 4).

Известно, что при определении биомаркеров воспаления необходимо исследовать не только уровень цитокинов, но и их соотношений, что позволяет оценить относительный дефицит или гиперпродукцию изучаемых медиаторов [15]. В нашем исследовании мы использовали показатель цитокинового воспалительного индекса (ВИ), который рассчитывали как соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. Итак, при оценке ВИ  $TNF-\alpha$ /ИЛ-10 определен достоверно высокий его уровень у всех пациентов, особенно у детей с МВЗП (3-я группа наблюдения) индекс наиболее высокий ( $1,41 \pm 0,19$ ,  $n=50$ ), чем у здоровых детей ( $0,13 \pm 0,02$ ,  $n=50$ ),  $p < 0,001$  (табл. 5).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Фактор некроза опухолей ( $TNF-\alpha$ ) относится к провоспалительным цитокинам, роль его в прогрессировании ХБП исследована достаточно широко. Известно, что персистентное увеличение  $TNF$  ассоциируется с развитием недостаточности многих органов и летальностью, вызывая гипотензию, тахипноэ, диарею, гематурию, тромбопоз, метаболический ацидоз, а также многочисленные повреждения тканей, обычно наблюдаемые при остром воспалении. Кроме того, он характеризуется как фактор, вызывающий атрофию [20]. Однако же  $TNFRII$  ограничивает воспаление. В нашем исследовании повышение активности  $TNF-\alpha$  сопровождается снижением растворимого  $TNF-RII$  в сыворотке крови, что свидетельствует о сохранении активности воспалительного процесса, особенно при обострении хронического пиелонефрита.  $sTNF-RII$  может быть использован в качестве дополнительного маркера воспаления почечной ткани. Выявлена положительная корреляционная связь между  $TNF-\alpha$  и  $TNF-\alpha RI$  ( $R = 0,58$ ) у больных с ГН.  $TNF-\alpha RI$  в этой группе

наиболее высокий. Кроме того, в группах детей с МВЗП и ГН (3-я и 4-я группы наблюдения) показатель AUC составил 0,8. Это доказывает, что качество модели (по экспертной шкале) очень хорошее (по терминологии метода) и позволяет рекомендовать использование данного показателя в сыворотке крови в качестве дополнительного диагностического критерия развития воспаления (как специфичного и чувствительного маркера острого пиелонефрита и его хронизации). Одновременно, учитывая, что расположение ROC кривой  $TNF-\alpha$  определялось в левом верхнем углу как у детей с МВЗП, так и у детей с ГН и интервал AUC для данных групп наблюдения был одинаковым (0,8), можно говорить о  $TNF-\alpha$  как критерии иммунного воспаления почек.

Основной биологический эффект ИЛ-2, благодаря которому он получил название ростового фактора лимфоцитов, заключается в стимуляции пролиферации различных клеточных типов [20]. ИЛ-2 стимулирует клеточное деление как Т-лимфоцитов хелперов, синтезирующих его в ответ на антигенную стимуляцию, так и Т-лимфоцитов киллеров, действующих по аутокринному и паракринному типу. Кроме того, ИЛ-2 в В-лимфоцитах стимулирует выработку антител, в моноцитах – продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз и бактерицидность [20, 21]. В ряде работ выявлено, что в лимфоцитах больных с идиопатическим нефротическим синдромом отмечаются высокие концентрации ИЛ-2, при этом уровень ИЛ-2 повышен при обострении и остаётся нормальным в ремиссии [14, 28]. Доказано, что в реализации поражения почек при хронической герпес-вирусной инфекции имеет значение нарушение клеточного иммунного ответа вследствие измененной функции инфицированных вирусом В-лимфоцитов и моноцитов. Так у детей с герпетической инфекцией и мембранозной нефропатией выявлена резко сниженная продукция ИЛ-2 [29]. В нашем исследовании ИЛ-2 крови у больных с МВЗП достоверно ниже по сравнению с группой здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Однако

Таблица 5 / Table 5

#### Воспалительный индекс $TNF-\alpha$ /ИЛ-10

#### The inflammatory index $TNF-\alpha$ / IL-10

Показатель	Контрольная группа	Дети с МКБ и ДМН	Дети с МВЗП	Дети с ГН	Уровень значимости (p)
	1	2	3	4	
$TNF-\alpha$ /ИЛ-10	$0,13 \pm 0,02$ ( $n=50$ )	$0,56 \pm 0,2$ ( $n=9$ )	$1,41 \pm 0,16$ ( $n=76$ )	$0,9 \pm 0,19$ ( $n=23$ )	$p_1 - p_2 < 0,05$ $p_1 - p_3 < 0,001$ $p_1 - p_4 < 0,01$ $p_2 - p_3 < 0,01$ $p_3 - p_4 < 0,05$

уровень его рецептора IL-2 R выше у всех детей с заболеваниями почек, но достоверных различий обнаружено не было. Нами выявлена положительная корреляция между TNF- $\alpha$  и IL-2 R ( $R = 0,51$ ) в крови у детей с ГН. Таким образом, воспалительные и аутоиммунные реакции у дефицитных по IL-2 больных детей можно объяснить снижением клеточного иммунитета, развитием лимфопролиферации и аутоиммунных расстройств. Повышение уровня IL-2 R можно отнести к маркерам воспаления [20].

Установлено, что показатель IL-10 в крови у здоровых детей достоверно выше, чем у наблюдаемых больных с заболеваниями почек. В исследовании, проводимом нами ранее, показатель IL-10 в моче у больных детей всех групп также оказался меньше, чем у здоровых детей. Самый достоверно значимый низкий показатель IL-10 в моче обнаружен в группе детей с МВЗП ( $p < 0,05$ ), что закономерно, учитывая патогенез этих заболеваний [24]. Это объяснимо с учетом известных данных о свойствах данного цитокина: IL-10 – противовоспалительный цитокин, супрессирующий продукцию провоспалительных цитокинов и являющийся существенным ингибитором клеточного иммунитета [20, 21]. Нами выявлена положительная корреляционная связь между IL-10 и IL-2 ( $R = 0,91$ ) в крови у детей с МВЗП, что доказывает роль дефицита цитокинов ИЛ-10 и IL-2 в снижении клеточного иммунного ответа у больных с заболеваниями почек.

TGF- $\beta$  – противовоспалительный цитокин, белок, контролирующей пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции большинства клеток. Семейство трансформирующих ростовых факторов (TGF) у человека включает 3 основных: TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$ , TGF- $\beta_3$  [20]. Цитокины семейства TGF имеют различное биологическое действие: изменение пролиферации клеток, в большинстве случаев – подавление; усиление формирования внеклеточного матрикса за счет активации синтеза его компонентов и подавления деградации; иммуносупрессивное действие [20]. При развитии патологии TGF- $\beta_1$  является основным медиатором формирования фиброза и вероятно в группе больных с ГН, где он достоверно выше в крови, чем у здоровых детей ( $p < 0,05$ ), этот цитокин можно рассматривать как ранний маркер развития нефросклероза. Показатель TGF- $\beta_3$  достоверно снижен у детей с микробно-воспалительными заболеваниями почек и у детей с ГН по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ). Это объяснимо с учетом известных данных о его свойствах: TGF- $\beta_3$  – про-

тивовоспалительный цитокин, супрессирующий продукцию провоспалительных цитокинов и являющийся существенным ингибитором клеточного иммунитета [20, 21]. Нами выявлена сильная положительная корреляционная связь между IL-10 и TGF- $\beta_3$  ( $R = 0,88$ ) в крови у детей с МВЗП. В собственных исследованиях, проводимых нами ранее, выявлено, что уровень цитокина TGF- $\beta_1$  в моче у пациентов 3-й и 4-й групп достоверно (и закономерно) выше, чем у детей контрольной группы (U221/0,035,  $p < 0,05$  и 169/0,033,  $p < 0,05$  соответственно) [24]. Интересно, что уровень цитокина TGF- $\beta_3$  в моче у детей с обменными заболеваниями оказался достоверно выше, чем у здоровых детей, что требует дальнейшего исследования и обсуждения [25].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение показателя TNF- $\alpha$  в сыворотке крови рекомендуется рассматривать как специфичный маркер иммунного воспаления, а также острого пиелонефрита и перехода его в хроническую стадию, т.е. TNF- $\alpha$  можно считать универсальным цитокином, участвующим в различных патогенетических процессах при заболеваниях почек у детей. Снижение TNF-RII можно отнести к маркеру полной клинико-лабораторной ремиссии пиелонефрита. Повышение TNF- $\alpha$ -RI возможно рассматривать в качестве маркера аутоиммунного воспаления. Дефицит IL-2, ИЛ-10 и TGF- $\beta_3$  при повышении IL-2 R в крови необходимо использовать как маркер бактериально-воспалительных и аутоиммунных заболеваний почек, а повышение TGF- $\beta_1$  – как ранний маркер развития нефросклероза, в частности, у больных с гломерулонефритами. Увеличение ВИ – TNF- $\alpha$ /ИЛ-10 более чем в 4 раза дает возможность позиционировать его в качестве дополнительного диагностического критерия микробно-воспалительного и аутоиммунного процесса в почках. Увеличение экскреции с мочой TNF- $\alpha$  на фоне снижения ИЛ-10 с сохранением стабильно высоких концентраций TGF- $\beta_1$  является маркером воспаления и фиброза при микробно-воспалительных заболеваниях почек и гломерулонефритах. В более ранних наших экспериментальных работах мы определили те же данные по этим цитокинам в моче [24].

Таким образом, патологические процессы, лежащие в основе ХБП, сопровождаются изменением уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Гиперпродукция и дефицит цитокинов при ренальной дисфункции способствуют усилению и развитию воспаления

различного характера, фиброза и нефросклероза. Предупреждение неблагоприятного исхода и ранняя диагностика (1–2 стадии) ХБП у детей – одна из актуальных проблем детской нефрологии. Своевременная нефропротективная терапия, направленная на торможение прогрессирования ХБП и ее осложнений, должна включать и коррекцию цитокинового статуса.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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)
2. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; (111): 1416-1421
3. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; (27): 363-373
4. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального поражения почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015; 3(19): 65-71 [Zorin IV, Vialkova AA. Predicting the progression of tubulo-interstitial kidney damage in children with reflux-nephropathy. *Nephrologiya* 2015; 3(19): 65-71]
5. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Левша, СПб.*, 2013 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA et al. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Levsha, SPb.*, 2013]
6. Козыро ИА, Сукало АВ. Хроническая болезнь почек у детей. *Педиатрия. Восточная Европа* 2013; 2: 112-119 [Kozyro IA, Sukalo AV. Chronic kidney disease in children. *Pediatrics. Vostochnaia Evropa* 2013; 2: 112-119]
7. Смирнов ИЕ, Кучеренко АГ, Комарова ОВ. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал* 2014; 17(6): 10-15 [Smirnov IE, Kucherenko AG, Komarova OV. Biomarkers for the formation of nephrosclerosis in chronic kidney disease in children. *Rossii'skii' pediatricheskii' zhurnal* 2014; 17(6): 10-15]
8. Вялкова АА, Зорин ИВ, Гордиенко ЛМ и др. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2013; 6: 72-77 [Vialkova AA, Zorin IV, Gordienko L.M. et al. Questions of diagnosis of chronic kidney disease in children. *Prakticheskaiia meditsina* 2013; 6: 72-77]
9. Антонов ОВ, Китаева ЮЮ, Комарова АА. Концепция «Хронической болезни почек». Хроническая болезнь почек у детей: актуальность проблемы, определение понятия, классификация, современные подходы к формулировке диагноза. Ч. 1. *Вестник СурГУ. Медицина* 2013; 1: 24-28 [Antonov OV, Keitaevalulu, Komarova AA. The concept of «Chronic Kidney Disease». Chronic kidney disease in children: the urgency of the problem, the definition of the concept, classification, modern approaches to the formulation of the diagnosis. Part 1. *Vestnyk-Sur GU. Medicina* 2013; 1: 24-28]
10. Комарова ОВ, Кучеренко АГ, Смирнов ИЕ, Цыгин АН. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2013; 12(5): 104-107 [Komarova OV, Kucherenko AG, Smirnov IE, Tsygin AN. Dynamics of the concentration of serum apoptosis markers for assessing the prognosis of chronic kidney disease in children. *Voprosy' sovremennoi' pediatrii* 2013; 12(5): 104-107]
11. Паунова СС. Патогенетические основы нефросклероза (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2005; 7(2): 130-135 [Paunova SS. Pathogenetic bases of nephrosclerosis (Review of the literature). *Nefrologiia i dializ* 2005; 7(2): 130-135]
12. Хворостов ИН, Смирнов ИЕ, Зоркин СН. Обструктивные уropатии у детей. *Российский медицинский журнал* 2007; 1: 50-54 [Khvorostov IN, Smirnov IE, Zorkin SN. Obstructive uropathy in children. *Rossii'skii' meditsinskii' zhurnal* 2007; 1: 50-54]
13. Корякова НН, Рожденственская ЕД, Казанцева СВ и др. Особенности цитокинового профиля у больных хроническим гломерулонефритом с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью. *Тер арх* 2006; 7/8(5): 14-17 [Koriakova N.N, Rozhdensvenskaia ED, Kazantseva SV i dr. Features of the cytokine profile in patients with chronic glomerulonephritis with progressive chronic renal failure. *Ter.arh.* 2006; 7/8(5): 14-17]
14. Жизневская ИИ, Хмелевская ИГ, Вазинькова НС, Калинина ЗН. Динамика иммунологических показателей при острых и хронических гломерулонефритах у детей. *Фундаментальные исследования* 2014; 4: 269-273 [Zhiznevskaiia II, Khmelevskaia IG, Vazin'kova NS, Kalinina ZN. Dynamics of immunological parameters in acute and chronic glomerulonephritis in children. *Fundamental'ny'e issledovaniia* 2014; 4: 269-273]
15. Хворостов ИН, Смирнов ИЕ, Зоркин СН. Дисбаланс цитокинов как фактор риска прогрессирования обструктивных уropатий у детей. *Детская хирургия* 2005; 4: 14-18 [Khvorostov IN, Smirnov IE, Zorkin SN. Cytokine imbalance as a risk factor for the progression of obstructive uropathies in children. *Detskaiahirurgiiia* 2005; 4: 14-18]
16. Ни А, Быкова ОГ, Васильева ТГ. Диагностическая роль фактора некроза опухоли-альфа и его рецептора второго типа в моче и крови у детей с пиелонефритом. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2014; 4: 29-30 [Ni A, Bykova OG, Vasil'eva TG. Diagnostic role of tumor necrosis factor-alpha and its second type receptor in urine and blood in children with pyelonephritis. *Tihookeanskii' meditsinskii' zhurnal* 2014; 4: 29-30]
17. Карзакова ЛМ, Автономова ОИ, Степанова ИМ и др. Особенности цитокинового статуса при различных клинических вариантах гломерулонефрита. *Клиническая лабораторная диагностика* 2015(6): 33-36. [Kazakova LM, Avtonomova OI, Stepanova IM et al. Features of cytokine status in various clinical variants of glomerulonephritis. *Clinicheskaiia laboratornaia diagnostika* 2015(6): 33-36]
18. Chevalier RL, Klahr S. Therapeutic approaches in obstructive uropathy. *Semin Nephrol* 1998; 18(6): 652-658
19. Klahr S. Obstructive nephropathy. *Intern Med* 2000; 39(5): 355-361
20. Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. *Фолиант, СПб.*, 2008; 552 [Ketlinskii' SA, Simbirtcev AS. Cytokines. *SPb: OOO «Izdatel'stvo Foliant».* 2008; 552]
21. Хаитов РМ, Пинегин БВ, Ярилин АА. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. *ГЭОТАР-Медиа. М.*, 2009; 352 [Haitov RM, Pinegin BV, Iarilin AA. Guide to Clinical Immunology. Diagnosis of diseases of the immune system: a guide for doctors'. *GEOTAR – Media, M.*, 2009; 352]
22. Am. J. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Kidney Dis* 2003; 3(42): 1-202
23. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629-637
24. Семешина ОВ, Лучанинова ВН, Маркелова ЕВ и др. Особенности экскреции цитокинов с мочой при хронической болезни почек у детей. *Клиническая нефрология* 2017(3): 46-53 [Semeshina OV, Luchaninova VN, Markelova EV i dr. Features of excretion of cytokines with urine in chronic kidney disease in children. *Clinicheskaiia nefrologiia* 2017(3): 46-53]
25. Вялкова АА, Зорин ИВ. Роль трансформирующего фактора роста в формировании и прогрессировании интерстициального фиброза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН* (электронный журнал) 2013; 4: 1-9 [Vialkova AA, Zorin IV.

The role of the transforming growth factor in the formation and progression of interstitial fibrosis in children with vesicoureteral reflux. *Biulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN (e'lektronny'i zhurnal)* 2013; 4: 1-9]

26. Глыбочко ПВ, Морозов ДА, Свистунов АА и др. Цитокиновый профиль крови и мочи у детей с obstructивными уропатиями. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2010 (2): 52-57 [Gly'bochko PV, Morozov DA, Svistunov AA i dr. Cytokine profile of blood and urine in children with obstructive uropathies. *Kurskii' nauchno-prakticheskii' vestneyk «Cheloveki egozdorov'e»* 2010 (2): 52-57]

27. Жизневская ИИ, Хмелевская ИГ. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2013 (1): 62-66 [Zhiznevskaja II, Khmelevskaja IG. Features of the cytokine profile in children with glomerulopathies. *Kurskii' nauchno-prakticheskii' vestneyk «Cheloveki i egozdorov'e»* 2013 (1): 62-66]

28. Елизарова СЮ, Королева ИВ, Сидорович ОВ, Нестеренко ОВ. Современная иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. *Международный журнал экспериментального образования* 2014; 5: 44-45 [Elizarova SIu, Koroleva IV, Sidorovich OV, Nesterenko OV. Modern immunosuppressive therapy of nephrotic syndrome in children. *Mezhdunarodny'i zhurnal e'ksperimental'nogo obrazovaniia.* 2014; 5: 44-45]

29. Сокурченко СИ, Федосеев АН, Борисова ТВ. Иммунологические нарушения у пациентов с ХБП. Перспективы иммунозаместительной терапии. *Клиническая практика* 2014; 3: 83-88 [Sokurenko SI, Fedoseev AN, Borisova TV. Immunological disorders in patients with CKD. Prospects of immunosupplement therapy. *Perspektivy' immunozamestitel'noi' terapii. Clinicheskaja praktika* 2014; 3: 83-88]

#### Сведения об авторах:

Семешина Ольга Владимировна, канд. мед. наук 690078, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 27. Краевая детская клиническая больница №1, нефрологическое отделение. 690106, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, институт педиатрии. Тел.: 8(423) 245-54-43, E-mail: sova31@yandex.ru

Olga Semeshina MD, PhD

Affiliations: Russia 690078, Vladivostok, ave Ostrjakova, 27. Regional Children's Hospital №1, department of nephrology. Russia 690106, Vladivostok, ave. Ostrjakova, 2. Pacific State Medical University MOH of Russia, Institute of Pediatrics Phone 8(423)2455443, E-mail: sova31@yandex.ru.

Проф. Лучанинова Валентина Николаевна, д-р мед. наук 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, кафедра педиатрии и детской кардиологии. Тел.: 8-911-151-04-01, E-mail: lvaln@mail.ru

Prof. Valentina N. Luchaninova, MD, DMedSci.

Affiliations: Russia 191015, St. Petersburg, Str. Kirochnaya, 41, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov MOH of Russia. Phone 89111510401, E-mail: lvaln@mail.ru

Проф. Ни Антонина, д-р мед. наук 690106, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, институт педиатрии. Тел.: 8-232-456-349, E-mail: neeant56@mail.ru.

Prof. Antonina Ni, MD, DMedSci.

Affiliations: Russia 690106, Vladivostok, ave Ostrjakova, 2. Pacific State Medical University MOH of Russia, Institute of Pediatrics. Phone 8232456349, E-mail: neeant56@mail.ru.

Проф. Маркелова Елена Владимировна, д-р мед. наук 690106, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра патологической и нормальной физиологии. Тел.: 8-914-707-85-59, E-mail: markev2010@mail.ru

Prof. Elena V. Markelova, MD, DMedSci.

Affiliations: Russia 690106, Vladivostok, ave Ostrjakova, 2. Pacific State Medical University MOH of Russia, Department of pathological and normal physiology. Phone: 89147078559, E-mail: markev2010@mail.ru

Горелик Надежда Викторовна

690078, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 27. Краевая детская клиническая больница №1, главный врач. Тел.: 8-914-705-00-50, E-mail: gorelik@inbox.ru

Nadezhda V. Gorelik MD, PhD

Affiliations: Russia 690078, Vladivostok, ave. Ostrjakova, 27. Regional Children's Hospital №1. Phone 89147050050, E-mail: gorelik@inbox.ru

Крутова Александра Сергеевна

690078, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 27. Краевая детская клиническая больница №1, нефрологическое отделение. Тел.: (423)245-54-43. E-mail: cuc\_u@mail.ru

Alexandra S. Krutova MD, PhD

Affiliations: Russia 690078, Vladivostok, ave. Ostrjakova, 27. Regional Children's Hospital №1, department of nephrology. Phone (423)2455443; E-mail: cuc\_u@mail.ru

Быкова Ольга Геннадьевна, канд. мед. наук

690106, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, д. 2. Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, институт педиатрии. Тел.: 8-902-520-77-38, E-mail: lis822007@ya.ru

Olga G. Bykova MD, PhD

Affiliations: Russia 690106, Vladivostok, ave. Ostrjakova, 2. Pacific State Medical University MOH of Russia, Institute of Pediatrics. Phone 89025207738, E-mail: lis82200

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 04.02.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 04.02.2018

Accepted for publication: 22.05.2018

© А.Ш.Румянцев, Х.Рафрафи, О.В.Галкина, 2018

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06 : 616.126.5-003.84

Для цитирования: Румянцев АШ, Рафрафи Х, Галкина ОВ. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. Нефрология 2018; 22 (4): 90–95

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95

For citation: Rumyantsev ASH, Rafrafi H, Galkina OV. Calcification of the aortic valve in patients on program hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 90–95 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-90-95

*А.Ш. Румянцев<sup>1,2,\*</sup>, Х. Рафрафи<sup>1</sup>, О.В. Галкина<sup>3</sup>*

## КАЛЬЦИФИКАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; <sup>3</sup>лаборатория биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

*A.Sh. Rumyantsev<sup>1,2</sup>, H. Rafrafi<sup>2</sup>, O.V. Galkina<sup>3</sup>*

## CALCIFICATION OF THE AORTIC VALVE IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

<sup>1</sup>department of faculty therapy, Saint Petersburg State University, <sup>2</sup> department of the propedeutic of internal diseases, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, <sup>3</sup> laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** изучение взаимосвязи нетрадиционных факторов риска и кальцификации аортального клапана у пациентов с ХБП С5д. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 103 больных, получающих лечение программным гемодиализом (53 мужчины и 50 женщин, средний возраст  $54,8 \pm 15,2$  года). Проведено традиционное нефрологическое обследование, в том числе определение синхронное суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиографическое исследование с оценкой толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. У 79 больных иммуноферментным методом определяли показатели статуса витамина D. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлены традиционные (возраст старше 50 лет, мужской пол и дислипидемия), а также нетрадиционные (длительность гемодиализа более 5 лет, уровень кальцитриола менее 10 пмоль/л) факторы риска кальцификации аортального клапана. Средняя концентрация кальцидиола в сыворотке крови составила  $33,3 \pm 13,8$  нмоль/л, кальцитриола –  $11,5 \pm 6,9$  пмоль/л. Кальцификация аортального клапана выявлена у 48 больных, в 2 раза чаще у мужчин. Стеноз аортального клапана обнаружен у 28% мужчин и 22% женщин. В течение первых пяти лет ГД распространенность кальцификации аортального клапана увеличилась в 1,5 раза и продолжала нарастать в дальнейшем, однако, не до степени стеноза. Риск формирования стеноза увеличивали возраст старше 50 лет (3,6 раза), тогда как прием альфа-кальцидиола сопровождался его снижением на 70%. Дефицит кальцитриола (но не кальцидиола) увеличивал риск развития кальцификации (но не стеноза) клапана аорты в 2 раза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дефицит витамина D ассоциирован с увеличением риска развития внекостной кальцификации, в том числе аортального клапана. Снижение концентрации кальцитриола в сыворотке крови является предиктором специфического поражения аортального клапана. Адекватная коррекция фосфорно-кальциевого обмена может служить одним из методов его профилактики.

**Ключевые слова:** гемодиализ, аортальный клапан, кальцификация, кальцитриол

### ABSTRACT

**THE AIM:** to determine the relationship between non-traditional risk factors and calcification of the aortic valve in patients with CKD C5D. **PATIENTS AND METHODS.** We examined 103 patients receiving treatment with program hemodialysis (53 men and 50 women, mean age  $54.8 \pm 15.2$  years). A traditional nephrological examination was carried out, including the determination of synchronous 24-hour ECG and AD monitoring, an echocardiographic study evaluating the thickness of the carotid arteries intima-media complex. In 79 patients, the status of vitamin D was determined by the enzyme immunoassay. **RESULTS.** Traditional (age over 50, male and dyslipidemic) and non-traditional (duration of hemodialysis more than 5 years, calcitriol level less than 10 pmol/L) risk factors for the calcification of the aortic valve were revealed. The average concentration of calcifiediol in serum was  $33.3 \pm 13.8$  nmol /L, calcitriol –  $11.5 \pm 6.9$  pmol /L. Calcification of the aortic valve was detected in 48 patients, 2 times more often in men. Stenosis of the aortic valve was found in 28% of men and 22% of women. During the first five years of HD, the prevalence of aortic valve calcification increased 1,5 times and continued to increase later, however, not to the degree of stenosis. The risk of stenosis increased by age over 50 years (3,6 times), whereas the use of alfalcidol was accompanied by a 70% decrease of stenosis risk. Deficiency of calcitriol (but not calcifiediol) increased the risk of calcification (but not stenosis) of the aortic valve in 2 times. **CONCLUSION.** Vitamin D deficiency is associated with an increased risk of developing extraosteal calcification, including aortic valve. A decrease in the concentration of calcitriol in the blood serum is a predictor for a specific lesion of the aortic valve. Adequate correction of phosphoric calcium exchange can serve as one of the methods for its prevention.

**Keywords:** hemodialysis, aortic valve, calcification, calcitriol

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

## ВВЕДЕНИЕ

Кальцификацию аортальных клапанов сердца рассматривают, как одно из проявлений их склероза и обычно ассоциируют с возрастом, выявляя ее у 3% лиц старше 75 лет. Основным методом диагностики является эхокардиография, при которой определяют очаговое или диффузное утолщение створок с амплитудой их открытия не менее 18 мм и линейной скоростью кровотока не более 2,0–2,5 м/сек [1]. При дисфункции почек распространенность кальцификации значительно возрастает, достигая 50–75% уже при хронической болезни почек (ХБП) С3 стадии и возникая на 10–20 лет раньше по сравнению с другой патологией [2]. В связи с этим можно было бы ожидать, что признаки кальцификации клапанов будут присутствовать у всех диализных пациентов. Однако это не так. И наиболее вероятным объяснением служит то обстоятельство, что не менее половины пациентов с ХБП умирают до появления показаний для начала заместительной почечной терапии.

В настоящее время внескостную кальцификацию рассматривают как активный и регулируемый процесс, аналогичный костной минерализации. Факторы риска делят на традиционные (характерные для общей популяции: возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение) и нетрадиционные (специфичные для ХБП: нарушение функции почек, продолжительность диализа, воспаление и оксидативный стресс, нарушения минерального метаболизма, включая гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, изменения метаболизма витамина D и повышенный уровень фактора роста фибробластов-23, повышение экспрессии остеогенных факторов) [3].

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи нетрадиционных факторов риска и кальцификации аортального клапана у пациентов с ХБП С5д.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 103 пациента с ХБП С5д стадии, находившихся на лечении в отделении хронического гемодиализа (ГД) клиники пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.акад. И.И.Павлова, среди них 53 мужчины и 50 женщин, средний возраст  $54,8 \pm 15,2$  года. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования. Развитие терминальной почечной недостаточности было обусловлено хроническим гломерулонефритом – у 43, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом – у 23, гипертоническим

нефроангиосклерозом – у 14 и у 25 пациентов – прочими заболеваниями. У всех больных проводили традиционное клинико-лабораторное обследование. Дополнительно оценивали показатели статуса витамина D (концентрацию кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «IDS», (Германия). Недостаточностью считали концентрацию кальцидиола в сыворотке крови 25–50 нмоль/л, а дефицитом – менее 25 нмоль/л [4]. Нормальной считали концентрацию кальцитриола в сыворотке крови более 53 пмоль/л [5].

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В целом данные обследования позволяли оценить состояние больных как стабильное. 54,5% пациентов получали лечение гемодиализом (ГД) около 2,5 лет. Вместе с тем, существенную часть обследуемых (28,1%) составили лица с длительностью диализной терапии более 10 лет.

«Доза диализа» соответствовала рекомендуемым критериям адекватности процедуры. Среднее систолическое и диастолическое АД не превышали нормальных значений. Уровни азотистых показателей соответствовали ХБП С5д. Признаков тяжелой белково-энергетической недостаточности отмечено не было. Сывороточные концентрации натрия, калия, кальция колебались в нормальном диапазоне. Обращало на себя внимание увеличение содержания в сыворотке крови неорганического фосфата ( $2,06 \pm 0,67$  ммоль/л), паратиреоидного гормона ( $301,8 \pm 237,2$  пг/мл), щелочной фосфатазы ( $82,9 \pm 86,0$  ЕД/л). Уровень гемоглобина соответствовал анемии легкой степени ( $109,5 \pm 17,5$  г/л). Средняя концентрация общего холестерина не превышала референтных значений. Вместе с тем, отмечалось небольшое увеличение содержания липопротеидов низкой плотности ( $2,49 \pm 1,01$  ммоль/л) и триглицеридов ( $2,03 \pm 1,33$  ммоль/л) по сравнению с популяционной нормой.

Для оценки статуса витамина D определяли концентрацию кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «IDS» (Германия). Нормальной считали концентрацию кальцидиола в сыворотке крови 50–75 нмоль/л. Недостаточностью считали концентрацию кальцидиола в сыворотке крови 25–50 нмоль/л, а дефицитом – менее 25 нмоль/л [4]. Нормальной считали концентрацию кальцитриола в сыворотке крови более 53 пмоль/л [5]. Для исключения влияния сезонного фактора на статус витамина D пациентов обследо-

вали в период сезонного минимума концентрации витамина D (апрель).

Всем больным проводили эхокардиографию с доплерографией на аппарате «Vivid 7Pro» (GE, USA) с оценкой традиционных структурно-функциональных показателей.

В группе обследуемых альфакальцидол принимали 69 (66,9%) пациентов. Мужчины принимали альфакальцидол реже по сравнению с женщинами: в 57 и 76% случаев соответственно,  $p=0,041$ .

Статистический анализ данных выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа («Statistica 10.0, StatSoft», USA). Применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали оценку среднего арифметического, медианы, среднеквадратического отклонения, квартилей. Оценка характера распределения анализируемых величин была произведена с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона и критерия Шапиро–Уилка. Равность дисперсий оценивали с помощью критерия Левене. Для оценки межгрупповых различий двух групп применяли  $t$ -критерий Стьюдента и  $U$ -критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. При сравнении частотных величин использовали биномиальный тест, точный критерий Фишера, а при анализе сложных таблиц распределения  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Также применяли методы однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для определения различий между двумя и более группами. Для определения взаимосвязи между показателями вычисляли нелинейный коэффициент корреляции  $R_s$  Спирмена. Для выявления и оценки факторов риска использовали логистический регрессионный анализ. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Кальцификация аортального клапана сердца по данным эхокардиографии была выявлена у 48 человек (46,6%). У мужчин ее признаки встречались почти в 2 раза чаще по сравнению с женщинами: в 65 и 35% случаев соответственно ( $\chi^2=8,633$ ;  $p=0,003$ ). Аортальный стеноз был выявлен у 28% мужчин и 22% женщин – 22% ( $\chi^2=0,423$ ;  $p=0,515$ ), максимальная линейная скорость кровотока не более 3 м/сек.

У больных во вводном периоде в ГД кальцификация аортального клапана встречалась в 30% случаев. В течение первых 5 лет заместительной почечной терапии частота поражения клапана увеличилась до 53%, а при большем периоде на-

Таблица 1 / Table 1

### Клинико-лабораторная характеристика пациентов

#### Clinical and laboratory characteristics of patients

Показатель	$M \pm \sigma$
Возраст, лет	54,8±15,2
САД, мм рт. ст.	130,2±19,0
ДАД, мм рт. ст.	73,8±11,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,0±4,3
Длительность диализного лечения, мес	76,6±82,6
КТ/V	1,38±0,3
Гемоглобин, г/л	109,5±17,5
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,971±0,291
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	28,0±7,7
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	2,26±0,20
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л	2,06±0,67
Произведение $Ca \times P$ , ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	4,6±1,6
Калий сыворотки крови, ммоль/л	5,6±0,9
Натрий сыворотки крови, ммоль/л	139,0±3,5
Общий белок сыворотки крови, г/л	64,4±6,9
Альбумин сыворотки крови, г/л	34,1 ±4,8
C-реактивный белок, мг/л	8,5±12,2
Щелочная фосфатаза сыворотки крови, ЕД/л	82,9±86,0
Паратиреоидный гормон сыворотки крови, пг/мл	301,8±237,2

Примечание. САД – систолическое артериальное давление. ДАД – диастолическое артериальное давление.

блюдения – до 69%. Интересно, что увеличение сроков ГД не сопровождалось статистически значимым нарастанием выраженности поражения клапана до степени стеноза ( $\chi^2=2,822$ ;  $p=0,243$ ).

Средний уровень C-реактивного белка составил 8,5±12,2 мг/л. Мы не выявили статистически значимых взаимосвязей между его концентрацией и кальцификацией аортального клапана.

В табл. 2 приведены показатели фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от кальцификации аортального клапана.

Средние концентрации в сыворотке крови общего кальция, неорганического фосфата, паратиреоидного гормона, кальцидиола и кальцитриола не различались у пациентов без кальцификации и с различной степенью кальцификации аортального клапана. При этом уровень неорганического фосфата у всех был повышен, а кальцидиола и кальцитриола снижен. Содержание общего кальция и паратиреоидного гормона соответствовало целевым значениям.

Показатели липидограммы были следующими: общий холестерин – 4,61±1,25 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 1,09±0,39 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 2,49±1,01 ммоль/л, холестерин липопротеидов очень низкой плотности – 0,91±0,59 ммоль/л, триглицериды –

2,03±0,33 ммоль/л, холестерин не липопротеидов высокой плотности – 3,45±0,19 ммоль/л.

Величина фракция выброса левого желудочка у пациентов без кальцификации аортального клапана, с ее наличием и стенозом аортального клапана статистически значимо не различалась: 66,1±10,8, 64,5±13,6 и 68,3±8,4% соответственно (F=2,869; p=0,093). Показатели диастолической дисфункции также были сходными. Индекс массы миокарда левого желудочка – 140,8±40,9, 146,6±55,2 и 152,6±55,6 г/м<sup>2</sup> соответственно (F=1,402; p=0,239). Время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка (DT, deceleration time) – 224±71, 231±64 и 294±85 мсек соответственно (F=10,047; p=0,002). Время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT) – 92,8±19,2, 93,9±21,3 и 94,3±22,6 мсек соответственно (F=0,212; p=0,645). Таким образом, систолическую функцию левого желудочка расценивали как нормальную. Вместе с тем, у всех больных была выявлена гипертрофия левого желудочка, на фоне которой среднее IVRT не превышало нормальных значений, тогда как среднее DT было увеличено, причем в большей степени – при наличии аортального стеноза.

При проведении однофакторного логистического регрессионного анализа были получены следующие результаты. Возраст старше 50 лет повышал риск формирования стеноза (но не кальцификации) аортального клапана в 3,6 раза ( $\chi^2=4,670$ ; p=0,030). Длительность заместительной почечной терапии более 5 лет сопровождалась увеличением риска формирования кальцификации (но не сте-

ноза) аортального клапана в 2,1 раза ( $\chi^2=7,501$ ; p=0,006). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между возрастом пациентов и длительностью лечения ГД выявлено не было. Концентрация холестерина не липопротеидов высокой плотности более 2,6 ммоль/л повышала риск формирования кальцификации (но не стеноза) аортального клапана в 3,7 раза ( $\chi^2=4,458$ ; p=0,034). Концентрация кальцитриола менее 10 пмоль/л повышала риск формирования кальцификации (но не стеноза) клапана аорты в 2 раза ( $\chi^2=4,088$ ; p=0,014). Статистически значимой модели для кальцидиола получено не было. Вместе с тем, прием альфакальцидола сопровождался снижением риска развития стеноза аортального клапана на 70% (отношение шансов 0,304; p=0,034).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Общее состояние обследованных нами пациентов были удовлетворительным и достаточно стабильным. Они получали адекватный ГД, имели целевые значения артериального давления. Признаки кальцификации аортального клапана были выявлены у 70% пациентов, причем, у каждого третьего из них она достигала степени аортального стеноза не выше 1 степени.

Были проанализированы традиционные и нетрадиционные факторы риска. Среди традиционных было подтверждено влияние возраста и дислипидемии. Следует отметить, что возраст старше 50 лет оказался наиболее неблагоприятным фактором. Он единственный среди всех возможных факторов статистически значимо увеличивал риск развития

Таблица 2 / Table 2

**Показатели фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от кальцификации аортального клапана, M ± SD**  
**Indicators of phosphoric calcium exchange, depending on the calcification of the aortic valve, M ± SD**

Показатель	Кальцификации аортального клапана нет, n=31	Кальцификация аортального клапана есть, N=48	Стеноз аортального клапана, n=24	p
	1	2	3	
Кальций общий, ммоль/л	2,26±0,18	2,26±0,22	2,21±0,20	1/2=0,923 1/3=0,690 2/3=0,721
Фосфат неорганический, ммоль/л	1,99±0,63	2,11±0,67	2,29±0,80	1/2=0,753 1/3=0,643 2/3=0,722
Паратиреоидный гормон, пг/мл	284±185	305±252	322±233	1/2=0,677 1/3=0,678 2/3=0,772
Кальцидиол, нмоль/л	32,6±15,5	33,8±12,8	30,5±13,1	1/2=0,723 1/3=0,589 2/3=0,564
Кальцитриол, пмоль/л	11,0±5,7	11,9±7,3	11,1±4,4	1/2=0,593 1/3=0,628 2/3=0,611

стеноза аортального клапана. В популяционных исследованиях «критическим» возрастом большинство исследователей считают 65 лет, когда распространенность кальцификации аортального клапана без признаков его обструкции составляет 25–29% и продолжает постепенно возрастать примерно на 1% в год [6]. Вместе с тем, длительность заместительной почечной терапии увеличивала риск кальцификации аортального клапана, но не его стеноза. Оба показателя не взаимосвязаны, поэтому можно предположить, что возраст играет более негативную роль в плане рассматриваемой проблемы. ХБП можно рассматривать как модель преждевременного старения. Существенную роль в данном отношении отводят сигнальному пути mTOR (mammalian target of rapamycin), контролирующему скорость трансляции белков. Активизация трансляции белков под влиянием ростовых факторов (гормона роста, инсулиноподобного фактора-1, инсулина и т.п.), концентрация которых увеличивается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации, приводит к ускорению возрастных изменений. Кроме этого, обращают внимание на ретенцию неорганического фосфата, снижение продукции белка Klotho, активацию окислительного и воспалительного стрессов, дефицит витамина D. Суммарное воздействие этих факторов ведет к укорочению теломер ДНК и повреждению митохондрий, что рассматривается как основные механизмы старения клетки.

Если эти рассуждения справедливы, то любые меры по коррекции метаболических нарушений при ХБП могут оказывать положительный эффект. Именно с этих позиций мы и рассматриваем отсутствие корреляционной взаимосвязи длительности заместительной почечной терапии с кальцификацией. Складывается впечатление, что ее компенсаторное антивозрастное влияние прекращается при длительности заместительной почечной терапии более 5 лет за счет постепенного развития вторичного гиперпаратиреоза.

Вторым по важности традиционным фактором риска развития кальцификации аортального клапана являлась дислипидемия. По историческим причинам холестерин липопротеидов низкой плотности стал основной целью сердечно-сосудистой профилактики и терапии. Его концентрацию определяют расчетным способом по формуле Фридвальда, зная уровень общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. Эта формула не вполне корректна при ряде патологических состояний, например, при абдоминальном ожирении, метаболическом синдроме или гипертриглицеридемии. Кроме того, атеро-

генными являются также липопротеиды низкой плотности и ремнантные липопротеиды. Поэтому для лучшего отражения количества холестерина в пределах всех атерогенных частиц предложен показатель, который получил несколько громоздкое название (которое, впрочем, очень точно отражает его смысл): холестерин не липопротеидов высокой плотности. Его расчет предельно прост: концентрация общего холестерина минус концентрация холестерина высокой плотности. Целевое значение показателя при состояниях очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений составляет не выше 2,6 ммоль/л.

Средние значения показателей липидограммы были близки к целевым. Исключение составили только уровень триглицеридов и холестерина не липопротеидов высокой плотности. Причем только последний показатель в ходе логистического регрессионного анализа оказывал негативное прогностическое влияние на развитие кальцификации аортального клапана.

Кроме того, обращало на себя внимание, что кальцификация аортальных клапанов у мужчин встречалась в 2 раза чаще по сравнению с женщинами. Известно, что в общей популяции аортальный стеноз встречается чаще у мужчин. При этом обращается внимание на то, что в возрасте старше 60 лет различия достигают 400% [7, 8]. Причины подобных гендерных особенностей пока изучены недостаточно. Высказывается мнение о том, что у мужчин ведущим в поражении аортального клапана является кальцификация, а у женщин – фиброз. Однако, несмотря на менее выраженную кальцификацию, степень нарушений внутрисердечной гемодинамики у представителей разных полов практически одинакова. В качестве одной из гипотез рассматривается вероятность того, что у женщин размеры структур сердца (в том числе и аортального клапана) меньше, чем у мужчин, поэтому в них формируется меньше кальцификатов [9]. Учитывая указанный возраст, роль половых гормонов в данном случае вряд ли велика.

Среди специфичных для ХБП факторов мы рассматривали только продолжительность диализа, активность системного воспаления и нарушения минерального метаболизма. Влияние длительности заместительной терапии было обсуждено выше. Активность системного воспаления, которую мы оценивали по концентрации С-реактивного белка, была слегка повышена. Однако нам не удалось выявить какие-либо статистически значимые взаимосвязи между ней и кальцификацией аортального клапана.

Уровень кальция сыворотки крови был нормальным, тогда как концентрация неорганического фосфата – повышена. Признаков вторичного гиперпаратиреоза у наших пациентов не отмечалось. Вместе с тем, обращало на себя внимание наличие недостаточности и дефицита витамина D. Среди показателей статуса витамина D лишь выраженный дефицит кальцитриола ассоциировался с риском развития кальцификации аортального клапана. Кроме того, прием альфакальцидола ассоциировался со снижением риска формирования аортального стеноза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее нами было показано, что дефицит витамина D ассоциирован с увеличением риска развития ИБС и внекостной кальцификации [10, 11]. Традиционно считается, что показанием для назначения кальцимитетиков является увеличение уровня паратиреоидного гормона выше 300 пг/мл. Наши данные позволяют утверждать что кажется очевидным при всех других состояниях, но не всегда учитывается при ХБП. Дефицит любого витамина требует заместительной терапии. В частности, когда речь идет о дисфункции почек, следует помнить о том, что на стадиях С3б–5д она практически всегда сопровождается недостаточностью или дефицитом витамина D. Следует обращать на это внимание, так как своевременная и адекватная коррекция этого состояния может быть важным компонентом вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt A):2852-2861. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.018
- Ahmad Y, Bellamy MF, Baker CSR. Aortic Stenosis in Dialysis Patients. *стадии Semin Dial* 2017;30(3):224-231. doi: 10.1111/sdi.12582
- Волгина Г, Селезнев Д, Балкарова ОЗ, Ловчинский Е. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек. *Врач* 2012; (7): 2-8 [Volgina G, Seleznev D, Balkarova OZ, Lovchinskiy E. Extraosteal calcification in patients with chronic kidney disease. *Vrach* 2012; (7): 2-8 (In Russ.)]
- Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(3):512-518. doi: 10.2215/CJN.03850609
- Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-38
- Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014 May-Jun; 56(6):565-571. doi: 10.1016/j.pcad.2014.02.006
- Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, М., 2009: 356 с [Clinical guidelines for the management, diagnosis and treatment of valvular heart disease. Izd-vo NTCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN, M., 2009: 356 (In Russ.)]
- Shames S, Gillam LD. Sex differences in aortic valve calcification. *Circ Cardiovasc Imaging* 6: 8–10, 2013. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.983288
- Aggarwal SR, Clavel MA, Messika-Zeitoun D et al. Sex differences in aortic valve calcification measured by multidetector computed tomography in aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 40–47. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.980052
- Рафрафи Х, Волков ММ, Смирнов АВ, Галкина ОВ. Статус витамина D и патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. *Нефрология* 2012; 16 (3): 80-87 [Rafrafi H, Volkov MM, Smirnov AV, Galkina O.V. The status of vitamin D and disorders of the cardiovascular system in patients with different stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;19(4):51-54. (In Russ.)]
- Рафрафи Х, Румянцев АШ. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5д стадии. *Нефрология* 2015;19(4):51-54 [Rafrafi H, Rumyantsev AS. Vitamin D state and cardiovascular system in patients with chronic kidney disease S5d stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;19(4):51-54. (In Russ.)]

### Сведения об авторах:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед наук Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru  
Prof. Alexandr Sh. Rumyantsev MD, PhD, DMedSci, Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University Department of propedeutic of internal diseases. Phone: +7(911) 2677413 E-mail: rash.56@mail.ru

Рафрафи Хуссем, аспирант 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3380165 E-mail: houssemrafrafi@gmail.com  
Rafrafi Hussem MD, graduate student Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123380165 E-mail: houssemrafrafi@gmail.com

Ольга Владимировна Галкина, канд. биол. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зав. лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +79213855286, E-mail: ovgalkina@mail.ru  
Olga V. Galkina, MD, PhD. Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, head of laboratory of biochemical homeostasis of the Scientific Research Institute of Nephrology. Phone +79213855286, E-mail: ovgalkina@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.02.2018  
Принята в печать: 22.05.2018  
Article received: 15.02.2018  
Accepted for publication: 22.05.2018

© В.В.Базылев, А.А.Горностаев, А.А.Щегольков, А.В.Булыгин, 2018

УДК [616.132-089.86 : 616.61-036.12]-06 : 616.61-001-036.11

Для цитирования: Базылев ВВ, Горностаев АА, Щегольков АА, Булыгин АВ. Распространенность, факторы риска и исходы острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде у пациентов с хронической болезнью почек после коронарного шунтирования. Нефрология 2018; 22 (4): 96–101

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-96-101

For citation: Bazylev VV, Gornostaev AA, Schegol'kov AA, Bulygin AV. Frequency risk factors and outcomes acute kidney injury in the early period in patients with chronic kidney disease after CABG surgery. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 96–101 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-96-101

*В.В. Базылев, А.А. Горностаев, А.А. Щегольков\*, А.В. Булыгин*

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА И ИСХОДЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения России, г. Пенза, Россия

*V.V. Bazylev, A.A. Gornostaev, A.A. Schegol'kov, A.V. Bulygin*

## FREQUENCY RISK FACTORS AND OUTCOMES ACUTE KIDNEY INJURY IN THE EARLY PERIOD IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AFTER CABG SURGERY

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health Care of Russian Federation, Penza, Russian Federation

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** оценить факторы риска и распространенность острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) после изолированного коронарного шунтирования (КШ) в раннем послеоперационном периоде. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 830 пациентов с изолированным КШ. Все операции выполнены в 2016 году. Для оценки функции почек в предоперационном периоде рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). ОПП диагностировали в соответствии с критериями Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Пациенты стратифицированы в группы в зависимости от величины СКФ. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота развития ОПП в группе пациентов без ХБП в анамнезе после КШ составила 11,5% (n=59), в группе ОПП, осложняющего течение ХБП (ОПП-ХБП), 12,3% (n=39). При наличии в анамнезе у пациента ХБП и проведении интраоперационно инотропной/вазопрессорной терапии, используя два лекарственных препарата этой группы и более, вероятность развития ОПП возрастает в 11,16 раза (OR 11,46; 95% CI 3,47–37,83; p<0,01). При снижении гематокрита во время искусственного кровообращения (ИК) на 1% вероятность развития ОПП возрастает на 12,36% (OR 0,89; 95% CI 0,81–0,98; p=0,02). Необходимость проведения сеансов гемодиализа, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и длительность госпитализации между группами не различались. Развитие ОПП-ХБП достоверно увеличивает внутригоспитальную летальность (p<0,05). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наличие в анамнезе ХБП увеличивает вероятность тяжелого течения ОПП, а также летальность в раннем послеоперационном периоде. Выявленные факторы риска развития ОПП являются потенциально модифицируемыми.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, коронарное шунтирование, заместительная почечная терапия

### ABSTRACT

**AIM:** To evaluate risk factors and prevalence of acute kidney injury (AKI) in patients with chronic kidney disease (CKD) in the early period after isolated coronary artery bypass graft (CABG). **PATIENTS AND METHODS:** The study included 830 patients with isolated CABG. All surgeries were performed in 2016. To evaluate kidney function in preoperative period glomerular filtration rate (GFR) was estimated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula. AKI was diagnosed according to KDIGO criteria. Patients were stratified into two groups according to estimated glomerular filtration rate (eGFR). **RESULTS:** The prevalence of AKI in patients group without CKD after CABG was 11,5% (n=59), in CKD-AKI group – 12,3% (n=39). In patients with CKD and after intraoperative inotropic/vasopressor therapy use of only 2 medicinal drugs of this group the probability of AKI development increases 11,16 times (OR 11,46; 95% CI 3,47-37,83; p<0,01). During complete bypass (CB) when haematocrit decreases on 1% AKI probability increases on 12,36% (OR 0,89; 95% CI 0,81-0,98; p=0,02). The

\* Щегольков А.А. 440071, Россия, Пензенская область, г. Пенза, ул. Стасова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения России». Тел./факс: (8412)41-23-11, (8412)41-23-77, E-mail: shchegolkov@gmail.com

necessity of haemodialysis, duration of stay in intensive care unit and hospitalization duration were equal to all groups. AKI-CKD development significantly increases intrahospital mortality ( $p < 0,05$ ). **CONCLUSIONS:** History of CKD increases probability of severe AKI and also mortality in early postoperative period. Revealed risk factors for AKI development are potentially modifiable.

**Keywords:** chronic kidney disease, acute kidney injury, coronary artery bypass graft, renal replacement therapy

## ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) – одно из самых частых осложнений после кардиохирургических вмешательств [1–3]. Частота развития ОПП составляет около 30%, при этом у 5% пациентов возникает необходимость в проведении заместительной почечной терапии, как правило, – гемодиализа (ГД), составляет 1–5%, при развитии менее тяжёлых вариантов достигает 30% [1–7]. В свою очередь, ОПП служит предиктором не только ближайших, но и отдалённых неблагоприятных исходов [2]. Госпитальная летальность в случае развития ОПП достигает 10–20% у пациентов, не требующих проведения ГД, и 80% у пациентов, которым ГД проводят [1–7]. ОПП увеличивает заболеваемость, длительность пребывания в стационаре и, соответственно, затраты на лечение [8].

Факторы риска развития ОПП хорошо известны и включают возраст, мужской пол, сахарный диабет (СД), застойную сердечную недостаточность, заболевания периферических сосудов, хроническую обструктивную болезнь лёгких, хроническую болезнь почек (ХБП), инотропную и вазопрессорную терапию, продолжительность искусственного кровообращения (ИК), время ишемии миокарда, тип операции и др. [1–7]. Пациенты с ХБП особенно подвержены развитию ОПП, которое, в свою очередь, является фактором, ускоряющим прогрессирование имеющейся ХБП [4]. Риск развития ОПП у пациентов с ХБП увеличивается пропорционально стадии ХБП. Число случаев ОПП у пациентов с ХБП в 10 раз выше по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек [10]. Остаётся неясным вопрос, каким образом ОПП, осложняющее течение послеоперационного периода у пациентов с ХБП (ОПП–ХБП), влияет на заболеваемость и летальность. Известные на данный момент времени результаты исследований противоречивы [10–13].

Цель исследования: оценить частоту развития ОПП–ХБП, факторы риска, исходы ближайшего послеоперационного периода (летальность, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии/стационаре, применение процедуры ГД).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включили

пациентов после операции изолированного коронарного шунтирования (КШ). Операции выполняли в условиях ИК. Исключены пациенты, которым операцию выполняли по экстренным показаниям, и пациенты с первичной патологией мочевыделительной системы.

Для оценки функции почек в предоперационном периоде рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. В зависимости от уровня СКФ пациенты стратифицированы на две группы: с сохранной функцией почек при СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП–) и с ХБП при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП+) в соответствии с рекомендациями KDIGO [14].

ОПП диагностировали на основании критериев KDIGO. Решение о начале ГД принимали после всестороннего анализа клинической ситуации в целом [1, 2, 4].

При КШ с ИК проводилась комбинированная анестезия (внутривенная и ингаляционная) согласно протоколу. Индукция начиналась с введения фентанила, пропофола и рокурония бромида для выполнения интубации. Анестезия поддерживалась фентанилом до общей дозы 20–25 мкг/кг и севофлюраном 1,5–2,5%об, во время ИК седацию поддерживали ингаляцией севорана в контур оксигенатора 1,5–2,5 об% (МАК 1,3–1,7). Искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) проводили в режиме управления по объёму кислородно-воздушной смесью. ИК проводилось на фоне тотальной гепаринизации на роликовых насосах с коэффициентом перфузии 2,8–3 л/м<sup>2</sup>/мин в нормотермическом режиме (температура венозной крови 36,6–36,7 °С). Перфузионное давление поддерживалось на уровне 55–70 мм рт. ст. Использовались покрытые гепарином магистральи и оксигенаторы.

После завершения операции все пациенты транспортировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где ведение пациентов осуществлялось в соответствии со стандартными протоколами.

Мониторинг в ОРИТ включал: инвазивный контроль артериального давления (иАД), центрального венозного давления (ЦВД), газового и электролитного состава артериальной и венозной крови, мониторинг общего и биохимического ана-

Таблица 1 / Table 1

**Частота ОПП после КШ в сравниваемых группах (n (%))****The frequency of AKI after coronary artery bypass graft in the compared groups, n (%)**

Стадия ОПП	ХБП —, n=513	ХБП +, n=317	p
I	56 (10,9)	28 (8,8)	0,33
II	3 (0,6)	9 (2,8)	0,01
III	0 (0)	2 (0,6)	0,28
ОПП всего	59 (11,5)	39 (12,3)	0,79

Примечание. ОПП – острое повреждение почек; КШ – коронарное шунтирование; ХБП – хроническая болезнь почек.

лиза крови с учётом уровня креатинина. Проводили почасовой контроль диуреза.

Через 48 ч пациентов переводили в хирургическое отделение, где уровень креатинина контролировали один раз в сутки при настороженности относительно возможного прогрессирования ОПП. Проводили контроль суточного диуреза. При неосложненном течении послеоперационного периода контроль биохимического анализа крови осуществляли на 5-е сутки и/или перед выпиской пациента из стационара.

Все клинические и лабораторные данные о пациентах взяты из электронной истории болезни («Медиадиалог 7.10 В0119»). Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программы «SPSS Statistics 21.0» («SPSS Inc IBM Company», США). Результаты представлены как численность группы (n), доля от группы (%), достигнутый уровень значимости (p), отношение шансов (OR), 95% интервал отношения шансов [OR (95%CI)]. Выполнена проверка всех количественных переменных на тип распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, графически – с помощью квантильных диаграмм, а также показателей асимметрии и эксцесса. Результаты представлены как медиана (Me) и квартили ( $P_{25}$  и  $P_{75}$ ). Полученные данные с асимметричным распределением сравнивали с помощью межгруппового непараметрического критерия Манна–Уитни.

Качественные данные сравнивали с помощью межгруппового критерия  $\chi^2$  Пирсона. Риски оценивали при проведении пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа. Последний был использован с целью подбора множества независимых предикторов, включенных в статистическую модель, оказывающих влияние на зависимую переменную (вероятность возникновения ОПП в послеоперационном периоде). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Частота ОПП в группах «ХБП—» и «ХБП +» после КШ составила 11,5 (n=59) и 12,3% (n=39) соответственно,  $p > 0,1$  (табл. 1).

В группе больных «ХБП+» преобладали женщины, средний возраст пациентов, а также индекс массы тела (ИМТ) были достоверно выше, чаще, выявляли СД, был ниже предоперационный уровень гематокрита, отмечали более высокий риск неблагоприятного исхода коронарного шунтирования по шкале Euroscore II (1,68% против 2,24%;  $p < 0,01$ ), во время ИК выявлена более выраженная гемодилюция, чаще проводилась гемотрансфузия, чем в чем у пациентов в группе «ХБП—» (табл. 2).

В послеоперационном периоде в группе «ХБП+» была выше продолжительность ИВЛ. Частота проведения ГД, длительность пребывания в ОРИТ/стационаре статистически не отличались между группами ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Выявлены следующие интраоперационные факторы риска развития ОПП у пациентов с исходной ХБП: применение инотропной/вазопрессорной терапии (OR 11,46; 95% CI 3,47–37,83;  $p < 0,01$ ), снижение Ht во время ИК на 1% увеличивает риск развития ОПП на 12,36% (OR 0,89; 95% CI 0,81–0,98;  $p = 0,02$ ) (табл. 4).

Развитие ОПП–ХБП достоверно увеличивает госпитальную летальность ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты нашего исследования коррелируют с работами других авторов. В исследовании S.Y. Li и соавт. частота развития ОПП среди 964 пациентов после изолированного КШ была 19,8%. ОПП 1 стадии зафиксировано у 7,9% пациентов, ОПП 2 стадии у 3,5% и ОПП у 38,4%. Вероятность развития ОПП 3 стадии после КШ увеличивалась у пациентов с ХБП. Проведение ГД требовалось 7% пациентов, причём, количество проводимых процедур резко увеличивалось у пациентов с ХБП 4–5 стадии: 38 и 75% соответственно [15]. R. Lombardi и соавт. выявили, что среди 1749 пациентов после различных видов кардиохирургических вмешательств ОПП развилась в 42,5% случаев. В группе с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> частота ОПП составила 41,9 и 43,4%, в группе с СКФ – менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Необходимость в проведении ГД была у 0,6 и 3,7% соответственно ( $p < 0,05$ ) [16].

Факторами риска ОПП–ХБП, как и в других исследованиях, оказались применение вазопрессорной/инотропной терапии [16,17] и уровень гематокрита во время ИК. Что касается гематокрита, то вопрос о его оптимальном уровне во

Таблица 2 / Table 2

**Сравнительная характеристика предоперационных и интраоперационных показателей у пациентов [n (%), Me (ДИ)]**  
**Comparative characteristics of preoperative and intraoperative parameters in patients, n (%), Me (CI)**

Показатель	ХБП — n=513	ХБП + n=317	p
Пол мужской	445 (86,7)	222 (70)	<0,01
Возраст, лет	59 (55–64)	63 (59–67)	<0,01
ИМТ	29,01 (25,96–32,4)	29,73 (26,89–33,25)	0,02
Euroscore II, %	1,68 (1,33–2,63)	2,24 (1,52–3,55)	<0,01
СД	96 (18,7)	79 (24,9)	0,03
ФВ, %	55,29 (47,47–61,62)	56,33 (47,5–63,44)	0,2
ИЭУО, мл/м <sup>2</sup>	35,72 (31,54–39,19)	35,15 (30,99–39,41)	0,59
Ht исходно, %	43,6 (41,4–45,8)	43,2 (40,4–45,4)	0,01
Ht мин во время ИК, %	23 (20–26)	22 (19–24)	<0,01
Длительность ИК, мин	62 (48–87)	60 (45–86)	0,12
Длительность ИМ, мин	39 (28–54)	36 (27–52)	0,15
Эр. масса	80 (15,6)	85 (26,8)	<0,01
Лас макс, ммоль/л	3 (2,2–3,9)	3 (2,2–4,1)	0,9
Кардиотоники/вазопрессоры ≥2 препарата	20 (3,9)	13 (4,1)	0,89

Примечание. Здесь и в табл. 4: ХБП – хроническая болезнь почек; ИМТ – индекс массы тела; Euroscore II – процент летальности, рассчитанный по прогностической шкале Евроскор II; СД – сахарный диабет; ФВ – фракция выброса сердца, измеренная по методу Симпсона; ИЭУО – индекс эффективного ударного объема, измеренный по методу Симпсона; Ht исходно – гематокрит, полученный в общем анализе крови при предоперационном обследовании; Ht во время ИК – гематокрит, полученный во время искусственного кровообращения, при анализе крови на газовый состав и кислотно-основное состояние; ИК – искусственное кровообращение; ИМ – ишемия миокарда; эр. масса – эритроцитная масса; Лас – максимальный уровень лактата, полученный при интраоперационном и послеоперационном анализе артериальной крови.

время ИК остаётся открытым. Безусловных доказательств положительного или отрицательного воздействия трансфузии эритроцитной массы к настоящему времени не получено. R.H. Nabib и

соавт. провели ретроспективный анализ 1760 операций, выполненных в условиях ИК. Повышение сывороточного креатинина отмечалось при уровне гематокрита во время ИК ниже 22% [18]. Парадоксально, но переливание эритроцитной массы увеличивает риск развития ОПП от 2 до 3,5 раз [19]. Стандартно цель данной процедуры определяют как гемодилюцию. Однако гемотрансфузия не только не способствует этому, но может, наоборот, ассоциироваться с увеличением вязкости крови и, соответственно, усугублять ишемию почек. По этой причине любую гемотрансфузию нужно проводить с осторожностью, с учетом данных волемического статуса в соответствии с существующими рекомендациями [20].

Таблица 3 / Table 3

**Сравнительная характеристика послеоперационных показателей у пациентов [n (%), Me (ДИ)]**  
**Comparative characteristics of postoperative parameters in patients (n (%), Me (CI))**

Показатель	ХБП — (n=513)	ХБП + (n=317)	p
Койко-дни всего, сут	10 (8–13)	10 (8–13)	0,51
Койко-дни ОРИТ, сут	1 (1–2)	1 (1–2)	0,2
Длительность ИВЛ, ч	5:18 (3:55–7:05)	5:50 (4:20–7:57)	<0,01
Кр. макс, мкмоль/л	109,5 (98,2–120,2)	121 (107,2–140,4)	<0,01
ВАБК	0 (0)	2 (0,6)	0,07
ЗПТ	0 (0)	1 (0,3)	0,81
Госпитальная летальность	1 (0,2)	4 (1,3)	0,05

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; Кр. макс. – максимальное значение креатинина, полученное за все время стационарного лечения; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Таблица 4 / Table 4

**Предикторы ОПП у кардиохирургических пациентов с ХБП по данным многофакторного логистического регрессионного анализа (n=317)**  
**Predictors of AKI in cardiothoracic patients with CKD according to multivariate logistic regression analysis**

Показатель	OR	OR (95% CI)	p
Кардиотоники/вазопрессоры ≥2 препарата	11,46	3,47–37,83	<0,01
Ht мин во время ИК, %	0,89	0,81–0,98	0,02

Развитие ОПП–ХБП в нашем исследовании было связано с увеличением летальности. Подобные результаты были получены V.C. Wu и соавт., которые включили в своё исследование 17 778 пациентов ОРИТ хирургического профиля. Частота развития ОПП, которое классифицировалось в соответствии с критериями RIFLE, и летальность были выше в группе пациентов с ХБП. Впрочем, когда анализ показателей летальности был ограничен только F-стадией ОПП (недостаточность), которую клинически можно считать наиболее значимой, показатели летальности были практически одинаковы: в группе ОПП–ХБП 47% и в группе ОПП 45% ( $p < 0,01$ ) [13]. A. Weerasinghe и соавт. на примере 1427 пациентов после КШ отмечали увеличение летальности у пациентов с ХБП. Авторы разделили больных на три группы в зависимости от исходного уровня сывороточного креатинина. В группе, где он перед операцией был менее 130 ммоль/л, летальность составила 2,3%, 130–149 ммоль/л – 7,6% и при уровне креатинина более 150 ммоль/л достигала 18,5% ( $p < 0,05$ ). Общая летальность была 3,2% ( $n=45$ ) [21]. Также и другие исследования, выполненные у пациентов кардиохирургического профиля, демонстрировали увеличение летальности при ХБП в анамнезе [22, 23]. Однако стоит отметить, что по данным некоторых исследований при ОПП–ХБП было отмечено парадоксальное снижение летальности. S.S. Waikar и соавт. проводили эпидемиологический анализ ОПП с 1988 по 2002 год. В группе пациентов ОПП–ХБП летальность была ниже, причём, данная тенденция сохранялась на протяжении 15 лет дальнейшего наблюдения. Общий уровень летальности в группе ОПП–ХБП составил 22%, а в группе ОПП с изначально сохранной функцией почек – 30% [10]. В похожем исследовании G.J. Prescott и соавт. также обнаружили снижение летальности в группе ОПП–ХБП, как в перспективе краткосрочной (10 дней: 20 против 30% соответственно), так и долгосрочной (90 дней: 43 против 50% соответственно) [11]. В работе N. Khosla и соавт., включавшей 618 пациентов ОРИТ, также обнаружено снижение летальности в группе ОПП–ХБП: 31 и 40% соответственно. Авторы связывали снижение летальности в данной группе с тем, что пациенты с ОПП–ХБП были консультированы нефрологом на 2 дня раньше [12]. Следует отметить, что в нашем исследовании пациенты в группе «ХБП +» имели более высокий операционный риск по Euroscore II, т.е. более тяжёлое исходное состояние в предоперационном периоде,

определяющееся, в частности, наличием сопутствующих заболеваний.

К ограничениям проведенного исследования можно отнести следующие. Во-первых, оно выполнено на изолированной когорте пациентов после КШ нашего центра, и поэтому полученные результаты едва ли могут быть распространены на другие клиники. Во-вторых, оно являлось ретроспективным и, возможно, нами не были включены какие-либо факторы, имеющие влияние на особенности течения послеоперационного периода

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование, выполненное на изолированной когорте пациентов нашего центра, показало, что наиболее тяжёлые формы ОПП чаще развиваются у пациентов с предшествующей ХБП. Выявленные факторы риска развития ОПП: применение инотропной/вазопрессорной терапии, уровень гематокрита во время искусственного кровообращения являются потенциально модифицируемыми. Наличие в анамнезе ХБП увеличивает летальность в ближайшем послеоперационном периоде.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. ЧАСТЬ I. *Нефрология* 2016;20(1):79-104. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15> [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(1):79-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15>]
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II. *Нефрология*. 2016;20(2):86-100 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH et al. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. PART II. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(2):86-100. (In Russ.)]
3. O'Neal JB, Shaw AD, Billings FT. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions. *Critical Care* 2016; 20(1): 187
4. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice* 2012; 120 (4):179-184
5. Lagny Marc-Gilbert, Jouret F, Koch JN et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC nephrology* 2015;16(1): 76
6. Mariscalco G, Lorusso R, Dominici C et al. Acute kidney injury: a relevant complication after cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2011; 92 (4): 1539-1547
7. Еременко АА, Минболатова НМ. Острое почечное повреждение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции в раннем периоде после кардиохирургии. *Анестезиология и реаниматология* 2014; 60 (5): 38-42. [Eremenko AA, Minbolatova NM. Acute kidney injury in patients with multiple organ dysfunction syndrome in the early period after cardiac surgery. *Anesteziology i reanimatologiya* 2014; 60 (5): 38-42. (in Russian)]

8. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(11): 3365-3370
9. Yi Q, Li K, Jian Z et al. Risk factors for acute kidney injury after cardiovascular surgery: evidence from 2,157 cases and 49,777 controls—a meta-analysis. *Cardiorenal medicine* 2016; 6(3): 237-250
10. Waikar SS, Curhan GC, Wald R et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 1143–1150
11. Prescott GJ, Metcalfe W, Baharani J et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2513–2519
12. Khosla N, Soroko SB, Chertow GM et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 4(12): 1914-1919
13. Wu VC, Huang TM, Lai CF et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int* 2011; 80 (11): 1222–1230
14. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013 Jan; 3(1): 1-150
15. Li SY, Chen JY, Yang WC et al. Acute kidney injury network classification predicts in-hospital and long-term mortality in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2011; 39(3): 323-328
16. Lombardi R, Ferreira A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Renal failure* 2008; 30(2): 155-160
17. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Platakis M et al. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Critical care research and practice* 2012
18. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA et al. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 125(6): 1438-1450
19. Murphy GS, Hessel EA et al. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesthesia & Analgesia* 2009; 108(5): 1394-1417
20. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *The Annals of thoracic surgery* 2007; 83(5): S27-S86
21. Weerasinghe A, Hornick P, Smith P et al. Coronary artery bypass grafting in non-dialysis-dependent mild-to-moderate renal dysfunction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2001; 121(6): 1083-1089
22. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V et al. Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112(9): 1-270
23. Litmathe J, Kurt M, Feindt P et al. The impact of pre- and postoperative renal dysfunction on outcome of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2009; 57(08): 460-463

#### Сведения об авторах:

Проф. Базылев Владлен Владленович, д-р мед. наук 440071, Россия, Пензенская область, г. Пенза, ул. Стасова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии министерства здравоохранения России», главный врач. Тел./факс: (8412)41-23-11, (8412)41-23-77. E-mail: cardio-penza@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6089-9722>

Prof. Vladlen V. Bazylev MD, DMedSci

Affiliation: 440071 Russian Federation Penza, Stasova St. 6, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health Care of Russian Federation, Chief Medical Officer. Phone /fax (8412)41-23-11, (8412)41-23-77, E-mail: cardio-penza@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6089-9722>

Горностаев Александр Александрович

440071, Россия, Пензенская область, г. Пенза, ул. Стасова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии министерства здравоохранения России», заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2. Тел./факс: (8412)41-23-11, (8412)41-23-77, E-mail: aagornostaev@yandex.ru, Моб. +7 927 375-05-69, <http://orcid.org/0000-0002-4477-0037>

Aleksander A. Gornostaev, MD

Affiliation: 440071 Russian Federation Penza, Stasova St. 6, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health Care of Russian Federation (Penza), Chief of Anesthesiology and Intensive Care Unit №2, Phone /fax (8412)41-23-11, (8412)41-23-77, E-mail: aagornostaev@yandex.ru, Моб. +7 927 375-05-69, <http://orcid.org/0000-0002-4477-0037>

Щегольков Алексей Александрович

440071, Россия, Пензенская область, г. Пенза, ул. Стасова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии министерства здравоохранения России», врач отделения анестезиологии и реанимации № 2. Тел./факс: (8412)41-23-11, (8412)41-23-77, E-mail: shchegolkov@gmail.com, Моб. +7 927 388-93-55, <http://orcid.org/0000-0001-7463-7731>

Aleksey A. Schegolkov, MD

Affiliation: 440071 Russian Federation, Penza, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health Care of Russian Federation, Stasova St. 6, Critical care physician of Anesthesiology and Intensive Care Unit №2. Phone /fax (8412)41-23-11, (8412)41-23-77, E-mail: shchegolkov@gmail.com, Моб. +7 927 388-93-55, <http://orcid.org/0000-0001-7463-7731>

Булыгин Алексей Владимирович

440071, Россия, Пензенская область, г. Пенза, ул. Стасова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии министерства здравоохранения России», врач отделения анестезиологии и реанимации № 2. Тел./факс: (8412)41-23-11, (8412)41-23-77, E-mail: anesthar@gmail.com, Моб. +7 927 378-68-09, <http://orcid.org/0000-0002-8360-2722>

Aleksey V. Bulygin

Affiliation: 440071 Russian Federation, Penza, Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health Care of Russian Federation, Stasova St. 6, Critical care physician of Anesthesiology and Intensive Care Unit №2. Phone /fax (8412)41-23-11, (8412)41-23-77, E-mail: anesthar@gmail.com, Моб. +7 927 378-68-09, <http://orcid.org/0000-0002-8360-2722>

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 19.12.2017

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 19.12.2017

Accepted for publication: 22.05.2018

© К.А.Вишнеvский, А.Ш.Румянцев, Н.Ю.Коростелева, 2018  
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-08.825

Для цитирования: Вишнеvский КА, Румянцев АШ, Коростелева НЮ. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок у больных на гемодиализе. Нефрология 2018; 22 (4): 102–107

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-102-107

For citation: Vishnevskii KA, Rumyantsev AS, Korosteleva NYu. General principles of use of dosed physical exercise in patients with hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 102–107 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-102-107

*К.А. Вишнеvский<sup>1,\*</sup>, А.Ш. Румянцев<sup>2,3</sup>, Н.Ю. Коростелева<sup>4</sup>*

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДОЗИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

<sup>1</sup>Отделение хронического гемодиализа Городской больницы №15; <sup>2</sup>кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; <sup>3</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; <sup>4</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*K.A. Vishnevsky<sup>1</sup>, A.Sh. Rumyantsev<sup>2,3</sup>, N.Yu. Korosteleva<sup>4</sup>*

## GENERAL PRINCIPLES OF USE OF DOSED PHYSICAL EXERCISE IN PATIENTS WITH HEMODIALYSIS

<sup>1</sup> Unit of hemodialysis, Saint Petersburg City hospital №15, <sup>2</sup> Department of Faculty Therapy, Saint Petersburg State University, <sup>3</sup> Department of the Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, <sup>4</sup> Nephrology research institute of scientific clinical research centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

### РЕФЕРАТ

В статье отражены современные представления о причинах и механизмах нарушения физического функционирования больных с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Рассмотрены различные виды физических нагрузок и приведено обоснование целесообразности их использования у диализных пациентов. Представлены возможности диагностики основных вариантов белково-энергетической недостаточности. Намечены возможные направления их коррекции. Детально освещены возможности и методики регулярных физических тренировок в столь сложной когорте пациентов, имеющих изменения практически всех основных систем организма. Для больных, которые не могут выполнять физические нагрузки в тренирующем режиме, специально разработана, опробована на репрезентативной выборке, обоснована и подробно рассмотрена новая реабилитационная методика, не применявшаяся ранее в нефрологии – накожная билатеральная электростимуляция мышц нижних конечностей. Приведены собственные данные длительного наблюдения за больными, которые подтверждают возможности представленных методик не только в плане улучшения физической работоспособности, но и в отношении улучшения адекватности диализа и качества жизни.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, дозированные физические нагрузки

### ABSTRACT

The article reflects modern ideas about the causes and mechanisms of the physical functioning disorders in patients with chronic kidney disease receiving program hemodialysis. Various types of physical activity are considered and the rationale for their use in dialysis patients is justified. The diagnostics possibilities of the protein-energy deficiency main variants are presented. Possible directions for their correction are outlined. The possibilities and methods of regular physical training in such a complex cohort of patients with changes in almost all the basic systems of the body are described in detail. For patients who cannot perform physical exercises in a training mode, a new rehabilitation technique was developed and tested on a representative sample, and a new rehabilitation technique that was not previously used in nephrology – a cutaneous bilateral electrostimulation of the muscles of the lower extremities – was justified and considered in detail. The authors give their own data on long-term follow-up of patients, which confirm the possibilities of the presented methods not only in terms of improving physical performance, but also in improving the adequacy of dialysis and the quality of life.

**Keywords:** chronic kidney disease, hemodialysis, dosed physical exercises

\* Вишнеvский К.А. 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №15». Тел.: (812) 736-93-42, E-mail: hd15gb@mail.ru

Первые исследования, в которых проводилась оценка уровня физической работоспособности и возможности применения физической реабилитации среди пациентов, получающих постоянную заместительную почечную терапию (ЗПТ) гемодиализом (ГД), были проведены в 1977 году [1]. На протяжении более тридцати лет изучения этой проблемы вывод о низком уровне физической работоспособности и необходимости физической реабилитации в данной группе пациентов неоднократно подтверждался. Так, по данным ряда исследований, уровень физической работоспособности пациентов с ХБП 5Д, оцененный по показателю максимального потребления кислорода (МПК), составлял всего 60–70% от нормальных значений [2, 3] и являлся независимым предиктором смертности пациентов, получающих постоянную ЗПТ гемодиализом [4]. Согласно данным Н.Ю. Коростелевой и соавт., пациенты с ХБП 5Д характеризуются снижением всех показателей физической работоспособности, таких как МПК, метаболический эквивалент (METS), объем выполненной работы, максимальная мощность физической нагрузки [3, 5]. По данным Notta et al. [6], низкий уровень физической активности среди пациентов, получающих программный ГД, при-

водит к дистрофическим изменениям мышечной ткани, вплоть до саркопении, обычно наблюдаемой лишь в старческом возрасте, а среди пациентов с ХБП 5Д распространенной более чем у 42% больных среднего возраста.

Физическая активность для пациентов, находящихся на лечении ГД, жизненно необходима, что было продемонстрировано в крупном исследовании O'Nare et al., в котором в группе пациентов с высоким уровнем физической активности наблюдался значимо меньший уровень смертности, чем у больных с низким уровнем физической активности [7]. Немаловажен и тот факт, что эффективность программы физических тренировок напрямую зависит от частоты занятий, что подтверждается данными исследования Tentori et al., согласно которым именно регулярность тренировок является тем фактором, который значимо улучшает прогноз [8].

Программы физических тренировок дают возможность повлиять на многие факторы физического и ментального здоровья пациентов, на которые достаточно трудно воздействовать только диализными технологиями и медикаментозной терапией. Среди таких факторов можно условно выделить физиологические, функциональные и психологические факторы (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

**Точки приложения физических нагрузок при ХБП**  
**Points of physical activity during CKD**

Факторы ХБП	Эффекты физических тренировок
<b>Физиологические факторы</b>	
Снижение работоспособности, выносливости	Увеличение МПК [9–12], $VO_2$ анаэробного порога [9–10], уменьшение субмаксимальной ЧСС [10, 13]
Выраженная артериальная гипертензия	Улучшение контроля АД [11, 14, 15]
Снижение мышечной массы	Увеличение мышечной массы [16]
Нарушение окислительного метаболизма	Увеличение активности фосфофруктокиназы [13]
Развитие синдрома воспаления – БЭН	Снижение уровня СРБ [17, 18], увеличение активности IL-10 [19], увеличение уровня альбумина сыворотки [18, 20]
Высокая концентрация уремических токсинов	Увеличение эффективности процедур ГД [18, 21]
<b>Функциональные факторы</b>	
Снижение силы мышц	Увеличение силы мышц [22]
Снижение толерантности к физическим нагрузкам	Увеличение дистанции теста с 6-минутной ходьбой [23]
Функциональные ограничения	Улучшение обычной и максимальной скорости ходьбы и скорости вставания из положения сидя [24–28]
<b>Психологические факторы</b>	
Субъективные симптомы слабости	Уменьшение выраженности субъективных симптомов слабости [29]
Низкая оценка физического функционирования	Улучшение физического функционирования [11, 27, 30, 31]
Низкий уровень оценки общего здоровья	Улучшение оценки общего здоровья [9, 12, 32]
Высокий уровень тревожности	Снижение тревожности [33]
Низкий уровень психического здоровья	Улучшение психического здоровья [27]
Депрессия	Снижение выраженности депрессии [34]

Примечание. МПК – максимальное потребление кислорода; БЭН – белково-энергетическая недостаточность.

Таблица 2 / Table 2

**Рандомизированные контролируемые исследования применения физических нагрузок среди пациентов с ХБП 5Д**

**Randomized controlled trials of physical activity in patients with CKD 5D**

Авторы, год	N	Исследуемая группа	Вмешательство			Продолжительность	Результаты		
			Тип	Вид	Описание		Показатель	Изменение	p
Manfredini F. et al., 2016 [32]	227	Нагрузки (n=104) Контроль (n=123)	МДВ	АЭР	Ходьба (трекдил), 30–45 мин, Борг – 10–13 баллов, 4 раза в неделю	6 мес	Т6МХ STS Когнитивные функции SF-36 – социальное функционирование SF-36 – влияние ХБП	+12% –11% Улучшение Улучшение Улучшение	<0,001 <0,001 0,04 0,01 0,01
Olvera-Soto M.G., 2016 [28]	61	Нагрузки (n=31) Контроль (n=30)	ИД	СИЛ	Ножные утяжелители, силовые ленты, 3 раза в неделю	12 нед	Окружность мышц плеча Площадь мышц плеча Усилие кисти (handgrip strength)	+3% +2% +8%	0,001 0,002 <0,05
Moraes C.L. et al., 2015 [20]	52	Нагрузки (n=37) Контроль (n=15)	ИД	СИЛ	Ножные утяжелители, силовые ленты, 3 раза в неделю	6 мес	Уровень «гормонов аппетита»: Ацил-грелин (стимуляция чувства голода) Обестатин (снижение чувства голода) Альбумин сыворотки	+73% –37% +5%	<0,05 <0,05 <0,05
Ouzouni S. et al., 2009 [45]	33	Нагрузки (n=19) Контроль (n=14)	ИД	КОМБ	Велоэргометр, силовая нагрузка на нижние конечности, 3 раза в неделю	10 мес	МПК Время нагрузки Депрессия QLI LSI SF-36 – физический компонент	+21,1% +23,6% –39,4% +27% +15% +9%	<0,05 <0,05 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05
Cheema B. et al., 2007 [16]	49	Нагрузки (n=24) Контроль (n=25)	ИД	СИЛ	Гантели и ножные утяжелители, 2 подхода по 10 силовых упражнений 3 р./нед, Борг – 15–20	12 нед	Коэффициент ослабления мышечной ткани (КТ) Мышечная сила Окружность мышц плеча Масса тела СРБ	–0,1±0,9 +15,2±15,4 +0,4±1,4 +0,8±1,5 –0,08±0,37	0,04 0,002 0,004 0,02 0,02
Kouidi E. et al., 2004 [10]	34	Нагрузки 1 (n=16)	МДВ	КОМБ	Аэробные тренировки 50–70% от МПК, 60 мин, силовые нагрузки, 3 раза в неделю	Всего 4 года. Через 1 год Нагрузки 1 / Нагрузки 2	МПК ТФА VE <sub>peak</sub> HR <sub>peak</sub>	+47%/+34% +38%/+26% +24%/+13% Увеличение	<0,05 <0,05 <0,05 <0,05
		Нагрузки 2 (n=18)	ИД	КОМБ	Велоэргометр, Борг – 13 баллов, 60–90 мин, силовая нагрузка на нижние конечности, 3 раза в неделю	Через 4 года Нагрузки 1 / на -грузки 2	МПК ТФА VE <sub>peak</sub> HR <sub>peak</sub>	+70%/+50% +53%/+43% +43%/+26% Увеличение	<0,05 <0,05 <0,05 <0,05
Parsons T.L. et al., [35]	13	Нагрузки (n=6) Контроль (n=7)	ИД	АЭР	Велоэргометр, 40–50% от максимальной нагрузки, 45 мин, 3 раза в неделю	8 нед	МПК Клиренс мочевины крови Клиренс мочевины диализата Качество жизни	Нет	- - <0,05 -
Molsted S. et al., 2004 [13]	33	Нагрузки (n=22) Контроль (n=11)	МДВ	АЭР	Степер, велотренажер, аэробика, Борг – 14–17 баллов, 60 мин, 2 раза в неделю	5 мес	МПК SF-36 – физическое благополучие SF-36 – боль SF-36 – физический компонент	Увеличение Увеличение Улучшение Увеличение	<0,012 <0,01 <0,03 <0,004

Продолжение Таблицы 2

Авторы, год	N	Исследуемая группа	Вмешательство			Продолжительность	Результаты		
			Тип	Вид	Описание		Показатель	Изменение	p
Konstantinidou E. et al., 2002 [9]	48	Нагрузки 1 (n=16)	МДВ	КОМБ	Аэробные 50–70% МПК, 60 мин и силовые, 3 раза/нед	6 мес	МПК	+43%	≤0,05
					ТФА		+33%	≤0,05	
					VE <sub>peak</sub>		+41%	≤0,05	
						VO <sub>2</sub> AT	+37%	≤0,05	
		Нагрузки 2 (n=10)	ИД	КОМБ	Велоэргометр, Борг = 13, 60–90 мин, силовые для нижних конечностей 3 раза/нед		МПК	+24%	≤0,05
						ТФА	+22%	≤0,05	
						VE <sub>peak</sub>	+12%	≤0,05	
						VO <sub>2</sub> AT	+18%	≤0,05	
		Нагрузки 3 (n=10) Контроль (n=12)	Д	АЭР	Велоэргометр, 50–60% от HR <sub>max</sub> , 30 мин, 5 раз/нед		МПК	+17%	≤0,05
						ТФА	+14%	≤0,05	
						VE <sub>peak</sub>	Увеличение	≤0,05	
						VO <sub>2</sub> AT	+8%	≤0,05	

Примечание. МДВ – междиализное время; ИД – интрадиализно; Д – дома; АЭР – аэробные тренировки; КОМБ – комбинированные: аэробные + силовые нагрузки низкой интенсивности; СИЛ – силовые нагрузки; Т6МХ – пройденное расстояние при тесте с 6-минутной ходьбой; STS – Sit-to-Stand Test – скорость вставания из положения сидя; QLI – Quality of Life Index – индекс качества жизни; LSI – Life Satisfaction Index – индекс удовлетворенности жизнью; ТФА – тест физической активности; МПК – максимальное потребление кислорода; VE<sub>peak</sub> – пиковая вентиляция; HR<sub>peak</sub> – пиковая ЧСС; VO<sub>2</sub>AT – потребление кислорода анаэробного порога.

В исследованиях также было выявлено значимое улучшение в показателях качества жизни [31, 32, 35] и депрессии [34], физической активности [13, 31, 32, 35] в процессе проведения программы интрадиализных тренировок. В ряде работ было обнаружено влияние интрадиализных тренировок на функционирование сердечно-сосудистой системы в виде улучшения течения артериальной гипертензии [11, 14, 15], увеличение эластичности крупных артерий [36, 37], часто сопровождаемого улучшением водного баланса и нутриционного статуса [16, 18], снижением показателей воспаления [16–19] и улучшением углеводного обмена [11, 16, 36]. В некоторых исследованиях интрадиализные тренировки рассматривались с позиции увеличения показателей эффективности процедуры диализа [18, 35, 38, 39]. В основу такой точки зрения укладывалась гипотеза о том, что увеличение скорости кровотока в мышцах и большая величина активной площади поверхности капилляров в работающих мышцах приводят к увеличению скорости транспорта мочевины и других метаболитов из ткани в сосудистое русло с последующим удалением через диализатор [35].

Интересно, что проведенные в доэритропоэтический период рандомизированные контролируемые исследования, в процессе которых пациенты получали аэробные нагрузки в междиализные дни на протяжении 12 мес, выявили увеличение уровня гемоглобина к концу исследований на 16–20%, числа эритроцитов и гематокрита – на 27% при стабильной антианемической терапии и волонтическом статусе [40, 41].

Зафиксированы положительные эффекты физических тренировок и в популяции пациентов, получающих терапию перитонеальным диализом [42]. В недавнем исследовании был продемонстрирован эффект стабилизации уровня гликемии на фоне аэробных физических нагрузок среди пациентов с сахарным диабетом, получавших постоянную терапию перитонеальным диализом [43].

С целью изучения эффектов физических тренировок у пациентов, получавших постоянную терапию ГД, нами были проанализированы данные рандомизированных контролируемых исследований, посвященные физической реабилитации больных с ХБП 5Д (табл. 2). Как видно из таблицы, основная масса исследований были непродолжительными (8–12 нед) [16, 35, 44], реже встречались работы, посвященные отдаленным эффектам физических нагрузок [10, 32, 45]. В более продолжительных исследованиях, в которых применялись аэробные или комбинированные нагрузки, отмечался стабильный прирост с течением времени показателей физической работоспособности и переносимости физической нагрузки (МПК, ТФА, VE<sub>peak</sub>, HR<sub>peak</sub>) в сравнении с контрольными группами [9, 10, 45]. В схожих по дизайну, но коротких исследованиях такого эффекта не отмечалось [44]. В достаточно коротких исследованиях, где применялись силовые нагрузки высокой интенсивности, наблюдалась положительная динамика силовых и антропометрических показателей [31], а также снижение выраженности воспаления практически без влияния на показатели мощности аэробной нагрузки [16].

Также из табл. 2 видно, что более выраженные эффекты приносили программы тренировок, выполняемых в междиализное время [9, 10, 13, 32]. Данный факт можно связать с большей свободой движений пациентов вне связи с аппаратом и с большей гемодинамической стабильностью вне диализа.

Следует отметить, что применение реабилитационных программ, предусматривающих использование дозированных физических нагрузок или силовых упражнений, возможно далеко не для всех пациентов, получающих терапию ГД. Для пациентов, не способных по причине выраженного снижения работоспособности выполнять предусмотренные программой физической реабилитации упражнения, существуют альтернативные методы физического воздействия, такие как накожная билатеральная электромиостимуляция (НБЭМ). Для назначения оптимального метода физической реабилитации необходимо использование инструментов клинической оценки физического статуса, таких как индекс коморбидности Чарлсон и индекс ограничений жизнедеятельности Бартел [46]. Так, в нашем исследовании для оценки динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей на фоне применения дозированных физических нагрузок во время процедуры ГД с использованием велотренажера подбирались пациенты без выраженных ограничений жизнедеятельности и с неосложненным коморбидным статусом (ИБ от 90 до 100 баллов, ИКЧ от 2 до 5 баллов, n=21).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Jette M, Posen G, Cardarelli C. Effects of an exercise programme in a patient undergoing hemodialysis treatment. *J Sports Med Phys Fitness* 1977; 17(2): 181–184
- Johansen KL. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. *Adv Renal Replace Ther* 1999; 6(2): 141–148
- Коростелева НЮ, Румянцев АШ, Шевякова ЕВ, Дягтерева ОА. Физическая работоспособность у больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12(3): 66–71 [Korosteleva NU, Rumiantseva AS, Sheviakova EV, Degtereva OA. Physical work capacity in patients with concentric and eccentric left ventricular hypertrophy, treated with programme hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2008; 12 (3): 66-71]
- Sietsema KE, Amato A, Adler SG, Brass EP. Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney International* 2004; 65(2): 719–724
- Смирнов АВ, Голубев РВ, Коростелева НЮ, Румянцев АШ. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология* 2017; 21(4): 9-29 [Smirnov AV, Golubev RV, Korosteleva NY, Rumyantsev AS. Decline of physical performance in patients receiving renal replacement therapy: focus on sarcopenia. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017; 21(4): 9-29 (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29>]
- Hotta C, Hiraki K, Wakamiya A et al. Relation of physical function and physical activity to sarcopenia in hemodialysis patients: A preliminary study. *Int J Cardiol* 2015; 15(191): 198-200
- O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: Results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2): 447–454
- Tentori F, Elder SJ, Thumma J et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(9): 3050-3062
- Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E et al. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 2002; 34(1): 40-45
- Kouidi E, Grekas D, Deligiannis A, Tourkantonis A. Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: comparison of two training programs. *Clin Nephrol* 2004; 61 (Suppl 1): 31-38
- Painter PL, Nelson-Worel JN, Hill MM et al. Effects of exercise training during hemodialysis. *Nephron* 1986; 43(2): 87-92
- Painter P, Moore GE, Carlson L et al. Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 257-265
- Molsted S, Eidemak I, Sorensen HT, Kristensen JH. Five months of physical exercise in hemodialysis patients: effects on aerobic capacity, physical function and self-rated health. *Nephron Clin Pract* 2004; 96(3): 76–81
- Anderson JE, MR Boivin, L. Hatchett Effect of exercise training on interdialytic ambulatory and treatment-related blood pressure in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2004; 26(5): 539-544
- Miller BW, Cress CL, Johnson ME et al. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(4): 828-833
- Cheema B, Abas H, Smith B et al. Randomized controlled trial of intradialytic resistance training to target muscle wasting in ESRD: the Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease (PEAK) study. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(4): 574-584
- Smith BCF, Cheema BSB, O'Sullivan AJ et al. Resistance training during hemodialysis reduces C-reactive protein. Results from a randomized controlled trial of Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease (the PEAK study). *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(2): 13–14
- Zaluska A, Zaluska WT, Bednarek-Skublewska A, Ksiazek A. Nutrition and hydration status improve with exercise training using stationary cycling during hemodialysis (HD) in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 2002; 57(2): 342-346
- Peres A, Perotto DL, Dorneles GP et al. Effects of intradialytic exercise on systemic cytokine in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2015; 37(9): 1430-1434
- Moraes CL, Marinho S, Lobo JC et al. Effects of resistance exercise training on acyl-ghrelin and obestatin levels in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2015; 37(5): 851-857
- Vaithilingham I, Polkinghorne K, Atkins R, Kerr P. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(1): 85-89
- Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA et al. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Circulation, 2001; 104: 1694-1740
- Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) Circulation, 1997; 96: 345 – 354
- DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(6): 1219-1229
- Esteve Simó V, Junqué A, Fulquet M et al. Complete low-intensity endurance training programme in haemodialysis patients:

improving the care of renal patients. *Nephron Clin Pract* 2014; 128 (3-4): 387-393

26. Ridley J, Hoey K, Ballagh-Howes N. The exercise during-hemodialysis program: Report on a pilot study. *CANNT J* 1999; 9(3): 20-26

27. Oh-Park M, Fast A, Gopal S et al. Exercise for the dialyzed: Aerobic and strength training during hemodialysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(11): 814-821

28. Olvera-Soto MG, Valdez-Ortiz R, López Alvarenga JC, Espinosa-Cuevas Mde L. Effect of Resistance Exercises on the Indicators of Muscle Reserves and Handgrip Strength in Adult Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr* 2016; 26(1): 53-60

29. Ridley J, Hoey K, Ballagh-Howes N. The exercise during-hemodialysis program: Report on a pilot study. *CANNT J* 1999; 9(3): 20-26

30. Painter PL, Carlson L, Carey S et al. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(3): 600-608

31. Painter PL, Carlson L, Carey S et al. Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 482-492

32. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G et al. Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2017; 28(4): 1259-1268. doi: 10.1681/ASN.2016030378

33. Moug S, Grant S, Creed G, Boulton Jones M. Exercise during haemodialysis: West of Scotland pilot study. *Scott Med J* 2004; 49(1): 14-17

34. Carney R, Templeton B, Hong B et al. Exercise training reduces depression and increases the performance of pleasant activities in hemodialysis patients. *Nephron* 1987; 47(3): 194-198

35. Parsons TL, Toffelmire EB, King-VanVlack CE. Exercise Training During Hemodialysis Improves Dialysis Efficacy and Physical Performance. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87(5): 680-687

36. Mustata S, Chan C, Lai V, Miller J. Impact of an Exercise Program on Arterial Stiffness and Insulin Resistance in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(10): 2713-2718

37. Toussaint ND, Polkinghorne KR, Kerr PG. Impact of intradialytic exercise on arterial compliance and B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2008; 12(2): 254-263

38. Kong CH, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. The effect of exercise during haemodialysis on solute removal. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(12): 2927-2931

39. Sun Y, Chen B, Jia Q, Wang J. The effect of exercise during hemodialysis on adequacy of dialysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002; 41(2): 79-81

40. Goldberg AP, Geltman EM, Hagberg JM et al. Therapeutic benefits of exercise training for hemodialysis patients. *Kidney Int* 1983; 16: 303-309

41. Harter HR, Goldberg AP. Endurance exercise training: an effective therapeutic modality for hemodialysis patients. *Med Clin N Am* 1985; 69(1): 159-175

42. Lo CY, Li L, Lo WK et al. Benefits of exercise training in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(6): 1011-1018

43. Shahgholian N, Karimi O, Fard S, Shahidi S. Effects of aerobic exercise on blood glucose in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2015; 20(2): 165-170

44. Levendoğlu F. A twelve week exercise program improves the psychological status, quality of life and work capacity in hemodialysis patients. / Levendoğlu F, Altintepe L, Okudan N et al. *J Nephrol* 2004; 17(6): 826-832

45. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A et al. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clinical Rehabilitation* 2009; 23(1): 53-63

46. Вишневский КА, Земченков АЮ, Коростелева НЮ, Смирнов АВ. Применение индекса коморбидности Чарлсон и индекса ограничений жизнедеятельности Бартел в комплексной оценке медико-социального статуса пациентов, получающих постоянную замещающую функцию почек терапию гемодиализом. *Тер арх* 2015; 87 (6): 62-67. 10.17116/terarkh201587662-67 [Vishnevsky KA, Zemchenkov AY, Korosteleva NYu, Smirnov AV. Use of the Charlson comorbidity index and the Barthel disability index in the integrated assessment of the sociomedical status of patients receiving continuous renal replacement therapy with hemodialysis. *Ter Arkh* 2015; 87(6): 62-67. doi: 10.17116/terarkh201587662-67]

#### Сведения об авторах:

Вишневский Константин Александрович, канд. мед. наук 198205, Россия, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 4. Санкт-Петербургское городское бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №15», заведующий отделением хронического гемодиализа. Тел.: (812) 736-93-42, E-mail: hd15gb@mail.ru

Konstantin A. Vishnevskii, PhD 198205, Russian Federation, St.-Petersburg, Avangardnaya str. 4, City hospital №15, head of hemodialysis unit; Phone: (812) 736-93-42, E-mail: hd15gb@mail.ru

Проф. Румянцев Александр Шаликович Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University Department of propedeutic of internal diseases. Phone: +7(812)326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Коростелева Наталья Юрьевна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности. Тел.: (812) 338-69-14 Natalya Yu. Korosteleva, MD, PhD Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency. Phone: (812) 338-69-14

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 10.03.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 10.03.2018

Accepted for publication: 22.05.2018

© Н.Б.Куприенко, Н.Н.Смирнова, 2018

УДК [616.6 : 616.9]-053.6-07-08-084.3

Для цитирования: Куприенко НБ, Смирнова НН. Инфекция мочевой системы у подростков. современные подходы к диагностике, лечению и диспансерному наблюдению. Нефрология 2018; 22 (4): 108–115

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-108-115

For citation: Kuprienko NB, Smirnova NN. Urinary tract infection in adolescents. Modern approaches to diagnostics, treatment and dispensary observation. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 108–115 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-108-115

*Н.Б. Куприенко<sup>1,2,\*</sup>, Н.Н. Смирнова<sup>1,2</sup>*

## ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ

<sup>1</sup> Кафедра педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; <sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

*N.B. Kuprienko<sup>1,2</sup>, N.N. Smirnova<sup>1,2</sup>*

## URINARY TRACT INFECTION IN ADOLESCENTS. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS, TREATMENT AND DISPENSARY OBSERVATION

<sup>1</sup> Department of Pediatric, First Pavlov Saint Petersburg State Medical University, <sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

### РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся сведения об особенностях этиологии, патогенеза и клинических проявлений инфекции мочевой системы (ИМС) у подростков с учетом пубертатного периода. Представлены данные о врожденных и приобретенных факторах, способствующих возникновению и хроническому течению воспаления. Приведены принципы лечения и реабилитации подростков с ИМС. Подчеркнуто, что метаболические изменения, возникшие в активную фазу воспаления, не исчезают с ликвидацией клинических признаков ИМС, бактериурии и лейкоцитурии.

**Ключевые слова:** подростки, ИМС, пиелонефрит, диспансерное наблюдение

### ABSTRACT

Current review provides data of etiology, pathogenesis and clinical evidences of urinary tract infection (UTI) in adolescents in connection with physiology of pubertal period. Data of congenital and acquired factors leading to origin and chronicity of the inflammation are presented. Treatment and rehabilitation approaches for adolescents with UTI are provided. Authors emphasize that metabolic disorders appeared in active stage of inflammation do not disappear when clinical symptoms of UTI, bacteriuria and leukocyturia are gone.

**Keywords:** adolescents, UTI, pyelonephritis, dispensary observation

Период полового созревания – один из наиболее сложных в жизни человека. В это время перестраиваются и обновляются все системы организма, меняется образ жизни – режим дня, характер питания, отношения с окружающим миром. С точки зрения возрастной физиологии, пубертатный период – один из «критических» периодов онтогенеза, когда организм становится особо уязвимым по отношению к неблагоприятным внешним воздействиям. Многие патологические процессы приобретают особые черты, присущие только этому периоду. Решением Комитета экспертов ВОЗ от 1977 г. подростковый период ограничивается

возрастом от 10 до 20 лет. При этом выделяют два подпериода: от 10 до 15 лет – собственно пубертатный период, когда идут интенсивные процессы полового созревания. Второе пятилетие – от 16 до 20 лет – выделяют как подпериод социального созревания. В эти годы юноши и девушки могут освоить свои половоспецифические роли, могут выбрать профессию и полностью или частично овладеть ею [MZSRRF, сайт «Здравоохранение в России»]. В 1999 г. вышел Приказ МЗ РФ «О совершенствовании медицинской помощи детям подросткового возраста», в соответствии с которым подростки до 18 лет подлежат наблюдению педиатрами. Однако социализация личности, так же как и развитие функций большинства систем организма, продолжается и после 20 лет. Это, в том

\* Куприенко Н.Б. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

числе, касается мочевой системы. Формирование внутриорганных сосудов почек заканчивается после 21–22 лет жизни. Окончательная топография органов живота и таза устанавливается к 18–20 годам. Нефроптоз – обычное состояние подростков в период «ростового скачка». Это лишь некоторые особенности «юношеской почки».

Инфекции мочевой системы (ИМС) во всех возрастных группах составляют более 90% приобретенной патологии органов выделения. Следует отметить, что частота патологии мочевой системы среди подростков растет значительно быстрее, чем среди детей младших периодов и взрослого населения. Так, по данным главного детского нефролога Санкт-Петербурга М.В. Эрмана, за последние 5 лет среди детей до 15 лет распространенность болезней почек увеличилась с 58,5 до 67,1 на 1000 детского населения; у взрослых – с 94,2 до 108,4 на 1000 населения; у подростков 15–18 лет – с 79,4 до 127,3 на 1000 [1].

Морфологические аномалии и метаболические нарушения, способствующие воспалению, и факторы, приводящие к рецидивированию и хронизации процесса, тесно взаимосвязаны, усугубляют друг друга и образуют порочный круг. Метаболические нарушения не исчезают с возрастом и с достижением ремиссии ИМС, т.е. с исчезновением клинических проявлений и лабораторных признаков синдрома – бактериурии и лейкоцитурии. Истоки этих нарушений лежат во внутриутробном и раннем постнатальном периоде. В группу риска развития хронической ИМС включают индивидуумов:

- с малой массой тела при рождении;
- на раннем искусственном вскармливании;
- с избыточной массой тела (паратрофию) в младенчестве.

У людей, родившихся в нормальные сроки гестации (38–40 нед), но с массой тела менее 2500 г, отмечают многочисленные нарушения. К наиболее значимым относят:

- гиперурикемию;
- пониженный уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (обладает коллаген-стимулирующей и эндокринной активностью, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний);
- тенденцию к развитию эндотелиальной дисфункции;
- сниженное число нефронов (предрасполагающее к ускоренному развитию дисфункции почек, независимо от нозологии);
- сниженное число рецепторов к инсулину (создает предпосылки к формированию инсулинорезистентности) [2].

Гиперурикемия (ГУ) признана одним из важнейших звеньев патогенеза целого ряда заболеваний. Эпидемиология ГУ изучается во многих странах мира. В эпидемиологическом исследовании – ЭССЕ-РФ «Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции», выполненном в 2014 году, приведено сравнение распространенности ГУ в России и других странах мира. Авторы отмечают широкий диапазон частоты нарушений уровня мочевой кислоты – от 8,6% в арабских странах до 49,4% на Сейшелах. В целом по России распространенность ГУ составила 16,8% при двукратном преобладании среди мужчин по сравнению с женщинами (25,3 и 11,3%) [3].

ГУ среди детского населения нашей страны наиболее полно и убедительно изучено в г. Архангельске. По данным С.И. Малявской бессимптомная ГУ у школьников достигает 28% [4]. Существует достаточно продолжительный доклинический период уратного диатеза, в течение которого происходят необратимые патологические изменения в ряде органов и систем, прежде всего – в почках и в сердечно-сосудистой системе. Почки вынужденно адаптируются к избыточному выведению мочевой кислоты (МК) для поддержания её нормального уровня в крови. Однако кристаллы МК действуют как неспецифический активатор резидентных макрофагов, постоянно присутствующих в интерстициальной ткани. Активированные макрофаги экспрессируют каскад биологически активных молекул. В результате в ткани почки накапливаются провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли-альфа, что инициирует и поддерживает воспаление [5]. Считается, что до 90% случаев гиперурикемии связано с дисфункцией почек [6].

Избыточное накопление жировой ткани в первые месяцы постнатального периода – довольно частое явление среди младенцев, родившихся с малой массой тела. Этот феномен объясняется теорией «сберегающего фенотипа» [7], позже пересмотренной Глакменом и Хенсоном [8]. Авторы предполагают, что такие нарушения во внутриматочной окружающей среде, как недостаток питательных веществ или высокий уровень глюкокортикоидов у эмбриона, включают механизмы адаптации для выживания. После рождения сохраняется тенденция максимального усвоения даже при нормальном поступлении питательных веществ. По нашим данным (кафедра педиатрии ПСПбГМУ им. И.П.Павлова) среди детей, имевших избыточную массу тела в возрасте до 1 года, в последующие периоды ИМС диагностировали в 4 раза чаще, чем у

детей с нормальными трофическими показателями в грудном периоде (26,7 против 6,1%).

Нейроциркуляторная дистония и астеновегетативный синдром – состояния, весьма характерные именно для подросткового периода. Они создают основу для функциональных расстройств акта мочеиспускания. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) – это собирательное понятие, в которое включают различные группы нарушения резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря (МП). Считается, что около 10% детей и подростков имеют ту или иную форму НДМП. В 50% они сочетаются с хроническим циститом, пузырно-мочеточниково-лоханочным рефлюксом, пиелонефритом. Сочетание хронического пиелонефрита с нейровегетативными нарушениями достигает 76,7% [9]. По нашим данным, из 1030 пациентов, обратившихся к нефрологу детской поликлиники, функциональные расстройства органов мочевой системы диагностированы у 275 детей и подростков, т.е. в 26,7%. В эту группу не включали детей с признаками инфекции мочевой системы (на момент осмотра или в анамнезе), с выявленными анатомическими аномалиями, клинически значимой неврологической патологией. Нейрогенные дисфункции служат патогенетической основой для возникновения воспаления в мочевой системе; вместе с тем, хронический пиелонефрит, очевидно, вызывает и поддерживает дисбаланс вегетативной и центральной нервной системы. Так, по данным саратовских педиатров, у 70% детей с хроническим обструктивным пиелонефритом выявлены признаки вегетативного дисбаланса, а также слабый тип нервной системы, инертность и неуравновешенность нервных процессов; у 85% пациентов обнаружено состояние психологического дискомфорта [10].

Термином «каудальная миелодисплазия» (КМД) объединяют многочисленные варианты пороков развития пояснично-крестцового отдела позвоночника и спинного мозга. К сожалению, урологические проявления КМД нередко выпадают из поля зрения нейрохирургов и ортопедов. По данным кафедры детской урологии СПбГПМУ, у всех 200 пациентов с диагностированной КМД выявлены нарушения рефлекторной активности мочевого пузыря. У половины детей с КМД были установлены пузырно-зависимые поражения верхних мочевых путей, представленные пузырно-мочеточниковым рефлюксом (33%), функционально обструктивным мегауретером (11%) или сочетанием этих уротопий у одного и того же пациента (6%) [11].

Проблема пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса (ПМЛР) тесно связана с дистонией мочевых путей. Сложность этой проблемы в способности ПМЛР к спонтанной регрессии при одновременном риске развития нефросклероза и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). ПМЛР и связанная с ним рефлюкс-нефропатия – одна из наиболее частых приобретенных причин вторичного сморщивания почек у подростков и лиц молодого возраста. Необходимо отметить, что так называемый первичный рефлюкс чаще встречается у мальчиков и, как правило, выявляется, а следовательно, и купируется достаточно рано. Для девочек характерен вторичный рефлюкс. Известно, что 75% случаев хронического цистита у девушек и молодых женщин осложняются ПМЛР.

Существенной предпосылкой для развития ИМС является кристаллурия. Микрокристаллы – своеобразная матрица для бактерий, прослойка между уроэпителием и микроорганизмами, что снижает бактерицидные свойства уроэпителия. Оксидативный стресс и активация фосфолипаз, вызывающая дестабилизацию клеточных мембран на фоне воспаления, снижают антикристаллообразующую способность мочи и способствуют образованию оксалата кальция. Прямое воздействие кристаллов оксалата кальция на эпителий мочевых путей вызывает повышенный синтез почечными клетками остеопонтина – активного стимулятора каскада воспалительных реакций [12]. Причины кристаллурии весьма многочисленны. Среди них в первую очередь следует назвать недостаточное потребление воды детьми и подростками. Повышает кристаллообразующую способность дефицит магния, целиагина, цитратов и других веществ, обеспечивающих коллоидные свойства мочи. Предрасполагающим фактором для развития ИМС является идиопатическая гиперкальциурия (ИГ). Современные представления об этом метаболическом феномене обобщены в двух обзорах: Н.М. Михеевой, Я.Ф. Зверева и сотр. [13,14]. Повышенное всасывание кальция и оксалатов в кишечнике может быть генетически обусловлено. Выделена группа кандидатных генов, отвечающих за этот процесс [15]. Однако очевидно, наиболее частая причина избыточной абсорбции оксалатов – нарушения микробиоты кишечника, в частности в связи со снижением количества микроорганизмов, которые их потребляют (лактобактерии, энтерококки, зубактерии). Особая роль принадлежит анаэробу толстой кишки – *Oxalobacter formigenes*. Оксалаты для него являются жизненно важным продуктом [16].

Основным патогеном, вызывающим ИМС, является грамотрицательная группа бактерий, представленная многочисленными штаммами с разной степенью вирулентности. По всем данным доминирующим патогеном ИМС является *E.coli*. Однако за последние годы наметилась тенденция к снижению частоты высева этой бактерии: *E. coli* в моче выявляют от 45,3 до 83,3%; растет роль *Klebsiella* (до 22%) [17]. В 33,3% случаев пиелонефрит вызывает смешанная микрофлора [18]. Этиология ИМС у детей и подростков зависит от возраста и пола, места пребывания (дом/госпиталь), формы (осложненная/неосложненная). Так, при обследовании 25 418 образцов мочи амбулаторных пациентов моложе 18 лет подтверждено, что *E.coli* – наиболее частый патоген, но высев *E.coli* имел место чаще у девочек (83%), чем у мальчиков (50%,  $p < 0,001$ ). У мальчиков высеивались также *Enterococcus* (17%), *P. mirabilis* (11%) и *Klebsiella* (10%). У девочек эти возбудители встречались в 5% или реже ( $p < 0,001$ ) [19]. У подростков и молодых женщин, наряду с *E.coli*, обычным возбудителем ИМП признают *Staphylococcus saprophyticus* (симптомы: дизурия или бессимптомное течение воспаления). С началом половой жизни у подростков этиопатогенами ИМС могут быть инфекции, передаваемые половым путем, – *Gardeneralla* и *Chlamydia*, требующие для своего выявления специальные среды. ИМП, вызванная *Chlamydia*, может проявляться только изолированной микрогематурией [20]. При диагностике ИМС необходимо учитывать, что не всегда существует связь между бактериурией и пиурией. Среди 1181 ребенка, у которого был сделан общий анализ мочи и посев мочи, только у 87% выявлена пиурия при (+) посевах (*E.coli*). У детей с *Enterococcus*, *Klebsiella* и *Pseudomonas aeruginosa* значительно реже выявлялась пиурия, чем у детей с *Escherichia coli* (odds ratio 0,14, 0,34, и 0,19 соответственно). У детей с этими возбудителями также реже была реакция на лейкоцитарную эстеразу при использовании тест-полосок [21].

Клеточная стенка грамотрицательных бактерий включает особую молекулу липополисахарида (ЛПС) или эндотоксин. Структурно ЛПС состоит из липида А, представленного цепями жирной кислоты, и полисахаридного ядра, к центру которого прикреплен углеводная цепочка – О-антиген [22]. Взаимодействие клеток организма-хозяина и эндотоксина осуществляется через систему Toll-подобных рецепторов – TLR (Toll-like receptors), экспрессируемых моноцитами, дендритными клетками, тучными клетками, В-лимфоцитами.

Эндотоксин – специфичный лиганд для TLR [22]. Основным источником эндогенного ЛПС – грамотрицательные бактерии толстой кишки. В крови здоровых людей определяются низкие концентрации ЛПС, расценивающиеся как фактор, необходимый для нормального развития иммунной системы. В повышенной концентрации эндотоксин оказывает прямое цитотоксическое действие, приводящее к многочисленным патофизиологическим эффектам. Они включают активацию системы коагуляции, комплемента, клеток крови и эндотелиоцитов. Клинически это проявляется системной воспалительной реакцией [23]. Повышенное содержание ЛПС в крови способствует прогрессированию инсулинорезистентности и ожирения [24]. Для лиц, имеющих эти предрасполагающие факторы, замыкается порочный круг, обуславливающий хронизацию и рецидивирование пиелонефрита.

Многочисленные исследования показывают, что метаболические предпосылки, способствовавшие развитию воспаления, и изменения, возникшие в организме в активную стадию воспаления, не исчезают при ремиссии пиелонефрита (т.е. после исчезновения клинических симптомов и при отсутствии бактериурии и пиурии). Гиперурикемия, эндотоксин, провоспалительные цитокины, продукты свободнорадикального окисления, кристаллурия, экскреция органоспецифических ферментов (щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтрансфераза), а также маркеры нарушения ремоделирования костной ткани (остеокальцин, С-концевой телопептид) в стадии ремиссии выявляются в значительно меньшей степени, чем на высоте воспаления, но не достигают нормальных значений [12, 25–28]. Очевидно, это способствует хроническому течению воспаления и приводит к склерозированию почки.

Клинические проявления ИМС у подростков отражают особенности пубертатного периода. Показано достоверное снижение показателей физического развития по интегральному показателю (соматотип) и его дисгармонизация, торможение темпа биологического развития по сравнению со сверстниками, не имеющими данной патологии [29]. Половое развитие подростков с хронической патологией органов мочевой системы также отличается от здоровых сверстников. Гормональная регуляция полового развития в большей степени изменена у мальчиков, что согласуется с более частой ее задержкой. Все 100% мальчиков с наличием хронического пиелонефрита на фоне порока развития ОМС имели отставание в формиро-

вании вторичных половых признаков. У девочек наиболее частое нарушение полового развития выявлено в группах тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) и врожденных пороков развития ОМС. Уровни пролактина и кортизола во всех клинических группах девочек с хронической почечной патологией достоверно выше контрольных величин [30]. Сочетание гинекологической и нефроурологической патологии в педиатрии достигает 57%. Наиболее частое заболевание в этой сфере – неспецифический вульвовагинит, в этиологии которого, так же как и при ИМС, преобладают грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* [31]. Сочетание приобретенной патологии органов пищеварения и мочевого выделения, по разным источникам, достигает 40–90% [32, 33]. По данным М. С. Котляровой, ведущими факторами риска сочетанной патологии почек и органов пищеварения у детей являются нейровегетативные дисфункции (82%) в сочетании с нарушением обмена кальция, щавелевой и мочевой кислоты по гиперэкскреторному типу (56%), двигательные нарушения мочевой и пищеварительной системы [34].

Для ранней диагностики поражения почек у детей и подростков наиболее перспективными считаются маркеры повреждения проксимальных канальцев: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), провоспалительный интерлейкин-18 (IL-18), KIM-1 (kidney injury molecule-1, молекула повреждения почки-1) и LFABP (liver fatty acid binding protein, белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма). К ним в последнее время добавляют рецептор коллагена Human Discoidin Domain Receptors 1 (DDR1, дискоидиновый домен-рецептор-1). DDR-1 является тирозинкиназным рецептором (RTK). Он модулирует воспалительный процесс, отложение внеклеточного матрикса и фиброз и может служить ранним маркером фиброза почки при хроническом пиелонефрите. У длительно болеющих детей с частыми обострениями DDR-1 остается повышенным в крови и в стадии ремиссии пиелонефрита [35, 36]. Широкому внедрению этих маркеров в педиатрическую нефрологию препятствует отсутствие нормальных показателей у детей разных возрастных групп. В 2015 году были представлены средние референсные данные для липокалина, ИЛ-18, KIM-1 и LFABP при обследовании 368 здоровых детей от 0 до 18 лет. На сегодняшний день это, очевидно, наибольшая когорта здоровых детей. Однако при определении нормальных

показателей отдельно в разных возрастных группах обнаружены достоверные различия. Авторы отметили возрастание значений этих маркеров в моче с возрастом. Различия нормальных показателей по полу доказаны для липокалина и ИЛ-18: во всех возрастных группах показатели у лиц женского пола достоверно превышают таковые у индивидуумов мужского пола [37]. Эта закономерность для липокалина подтверждается даже при обследовании новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Объяснений причин гендерных различий пока нет [38].

Антибактериальная терапия должна начинаться при первых признаках ИМС. Доказано, что лечение, начатое позже 4 дней, не предотвращает рубцовые изменения в почке [39]. Однако подбор адекватной терапии становится всё более сложной задачей. Резистентность бактерий к антибиотикам – глобальная проблема. В большинстве стран отмечено снижение чувствительности грамотрицательной флоры к ампициллину и котримоксазолу. По данным американских педиатров, низкая чувствительность к ампициллину отмечена даже при его сочетании с клавуланатом; сохраняется максимальная активность к цефалоспорином последних поколений (цефтриаксон – 97%; цефазолин – 90%). Нитрофурановые производные высоко активны (до 95%), но они плохо проникают в почечную паренхиму [40]. Фторхинолоны высоко активны против грамположительных и грамотрицательных бактерий; препарат 4-го поколения – моксифлоксацин – действует и на микобактерии туберкулеза [41]. Однако прием этой группы разрешен только с 18 лет.

По данным индийских микробиологов, большинство штаммов резистентны к 4 антибиотикам и более [42]. Для целенаправленного подбора антибиотиков необходим постоянный мониторинг чувствительности штаммов, циркулирующих в данной местности. Изучение чувствительности к антибиотикам грамотрицательной флоры Санкт-Петербурга, проводимое кафедрой микробиологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (зав. – профессор В.В. Тэц), дало результаты, сопоставимые с другими регионами: имипинем – 100%, цефотаксим – 97%, цефтазидим – 94%, амикацин и гентамицин – 57%, офлоксацин – 83%, ципрофлоксацин – 73%, нитрофурантоин – 60%, амоксициллин – 27%, амоксициллин/клавулановая кислота – 78% [43].

Несмотря на общепризнанный факт, что кишечная флора служит основным резервуаром па-

тогенных бактерий для мочевой системы, вопрос о влиянии пробиотиков на степень риска появления или рецидивов ИМС не решен окончательно. В частности, E.M. Schwenger et al. отрицают ценность пробиотиков для первичной и вторичной профилактики ИМС [44].

Успешное лечение ИМС невозможно без нормализации уродинамики. При любом типе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря первоочередной задачей является устранение гипоксии детрузора и ликвидация гиповитаминозов В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub>, как правило, ассоциированных с патологией мочевого пузыря. Для коррекции гиперрефлекторной дисфункции с 5-летнего возраста применяется оксibuтинина гидрохлорид («Дриптан»); для детей с массой тела более 35 кг (10–12 лет) разрешено применение пропиверина («Миктонорм»). Лечение гипорефлекторной дисфункции – значительно более трудная задача. Этот вариант, как правило, связан с выраженной неврологической патологией, нередко сочетается с энкопрезом и требует наблюдения невролога. Лечебные воздействия направлены на повышение порога чувствительности, тонуса и сократительной активности МП. Дистигмина бромид («Убретид») из группы М-холиномиметиков обладает рядом побочных свойств, ограничивающих его применение [44].

Клюква (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) – единственное растение, признаваемое доказательной медициной при лечении ИМС. Проантоцианидины – группа веществ, недавно выделенных из клюквы, обладает антиадгезивной активностью против штаммов уропатогенных бактерий, как чувствительных, так и резистентных к антибиотикам [45].

В комплекс реабилитации детей и подростков, перенесших пиелонефрит, всё шире включаются специальные упражнения лечебной физкультуры, применение минеральных вод, грязелечение.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое число исследований, посвященных ИМС у детей и подростков, результаты лечения и наблюдения нельзя признать удовлетворительными. Необходимо создание патогенетически обусловленных схем диспансерного наблюдения с учетом преморбидного состояния, «метаболического портрета» и возрастных особенностей пациента. Нуждается в расширении список лабораторных показателей, характеризующих степень воспаления ОМС. Реализация этих мер позволит замедлить прогрессирование ХБП у детей, подростков и взрослых пациентов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Эрман МВ. Хронические прогрессирующие заболевания у детей, требующие принятия медико-социальных решений. СПб., 2014 [Erman MV. Hronicheskie progressirujushchie zabolovanija u detej trebujushchie prinjatija medico-sochialnih reshenij. SPb., 2014]
2. Carolyn LA, Chandar J, Rodriguez MM et al. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr nephrol* 2010; 23(3): 413-419
3. Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и её корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10(2): 153-159 [Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV I dr. Hyperuricemia I ee korreljati v rossijskoj populachii (rezultati epidemiologicheskikh issledovanij ESSE-RF) rachionalnaja farmakoterapija v kardiologii 2014; 10(2): 153-159]
4. Малявская СИ, Лебедев АВ. Гиперурикемия и нарушения липидного спектра у детей и подростков г. Архангельска. *Практическая медицина. Педиатрия* 2015; 07(15) pmarchive.ru/giperurikemiya [Maljavskaja SI, Lebedev AV. Hyperuricemia I narushenija lipidnogo spectra u detej I podrostkov g. Arhangelska. *Practicheskaja medichina. Peidatria* 2015 07 (15)]
5. Мухин НА. Уратная нефропатия – от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа. *Нефрология* 1997; 1 (3): 7-10 [Muhin NA. Uratnaja nephropatia – ot 'bessimptomnoj' hyperurikosurii do hronicheskogo hemodialisa. *Nephrologia* 1997; 1(3): 7-10]
6. Alan F Wright, I. Rudan, ND Hastie, Campbell H A “complexity” of Urate transporters. *Kidney International* 2010; 78: 446-452
7. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996; 39: 1119-1122
8. Gluckman P, anson M (eds). The fetal Matrix: Evolution, development and Disease. Cambridge: *Cambridge University Press*, 2005
9. Вялкова АА, Гриценко ВА, Данилова ЕИ, Седашкина ОА. Обоснование клинико-микробиологических подходов к лечению и профилактике рецидивов пиелонефрита у детей. *Педиатрическая фармакология* 2009; 6 (2) [Valkova AA, Grichenko VA, Danilova EI, Sedashkina OA. Obosnovanie kliniko-microbiologicheskikh podhodov k lechenijuniu I profilaktike rechidivov pielonephrita u detej. *Pediatricheskaja farmakologija* 2009; 6 (2)]
10. Мещерякова ЕЕ, Королева ИВ, Елизарова СЮ и др. Психовегетативные особенности и состояния нижних мочевых путей у подростков с хроническим обструктивным пиелонефритом. *Современные наукоемкие технологии* 2012; 7: 21-22 [Mescherjakova EE, Koroleva IV, Elizarova SU I dr. Psihovegetativnie osobennosti I sostojanija nijnih mochevih putej u podrostkov s chronicheskim obstructivnim pielonephritom. *Sovremennije naukoemkie tehnologii*. 2012; 7: 21-22]
11. Осипов ИБ, Сарычев СА, Лебедев ДА, Щедрина АЮ. Структурирование урологических проявлений каудальной миелодисплазии у детей. *Урологические ведомости* 2015; 5 (1): 83-84 [Osipov IB, Sarichev SA, Lebedev DA, Schedrina AU. Strukturirovanie urologicheskikh pojavlenij kaudalnoj mielodisplazii u detej. *Urologicheskie vedomosti* 2015; 5 (1): 83-84]
12. Свинтицицкая ВИ. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей. *Автореферат дис... к.м.н., М.*, 2009 [Svintichichkaja VI. Naruschenie fosforno-kalchievogo obmena I kostnogo metabolism pri tubulointerstichialnih zabolovanijah pochek u detej. *Avtoreferat dis... k.m.n./M.*, 2009]
13. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ. Идиопатическая гиперкальциурия у детей. *Нефрология* 2014; 18 (1): 33-52 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vihodcheva GI. Idiopaticheskaja hyperkalchiuria u detej. *Nephrologija* 2014; 18(1): 33-53]
14. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ. Современные представления об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии. *Нефрология* 2015; 19 (4):29-40 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vihodcheva GI. Sovremennije predstavlenija ob etiologii i patogeneze idiopaticheskoj hyperkalchiurii. *Neфрология* 2015; 19 (4):29-40]

- etiologii i patogeneze idiopaticheskoj hyperkalchiurii. *Nephrologija* 2015; 19 (4): 29-40]
15. Bianco SD, Peng JB, Takanaga H et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the *Trv6* calcium channel gene. *J Bone Miner Res* 2007;22:274-285
  16. Бельмер СВ, Гасилина ТВ. Системы органов пищеварения и органов мочевого выделения: морфофункциональная и клиническая общность. *Лечащий врач* 2013; 6:20-24. [Belmer SV., Gasilina TV., Sistemi organov pischevarenija i organov mochevideleija: morfofunkcionalnaja i klinicheskaja obschnost. *Lechschij vrach* 2013; 6:20-24]
  17. Марталог ПН, Баландина МП, Черемней ЛГ и др. Антибиотикотерапия инфекции мочевой системы у детей в амбулаторной практике. *Перинатология и педиатрия* 2013; 3(5): 89-91 [Martalog PN, Balandina MP, Cheremnej LG et al. *Perinatologija i pediatrija* 2013; 3 (5): 89-91]
  18. Пономарева АА. Применение фармакоэкономических методов для подбора оптимальной схемы антибактериальной терапии пиелонефрита у детей. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2016;4(1) www.pharmacoeconom.com [Ponomareva AA. *Primenenie farmakoekonomicheskikh metodov dlja podbora optimalnoj shemi antibakterialnoj terapii pielonephrita u detej. Farmaekonomika: teorija i praktika* 2016; 4 (1)]
  19. Rachel S et al. Antibiotic Resistance Patterns of Outpatient Pediatric Urinary Tract Infections *J Urol* 2013 July; 190(1): 222–227 doi:10.1016/j.juro.2013.01.069
  20. Jill S. Huppert, Frank Biro, Dongmei Lau et al. Urinary symptoms in adolescent females: STI or UTI? *J Adolesc Health* 2007; May; 40 (5): 418-424
  21. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A et al. Association Between Uropathogen and Pyuria. *Pediatrics* 2016; 138(1):e20160087
  22. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ. Эндотоксин и хроническое воспаление при хронической болезни почек. *Нефрология* 2016;20(6):26-32
  23. Аниховская ИА, Опарина ОН, Яковлева ММ, Яковлев МЮ. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома. *Физиология человека* 2006; 32 (2)Ж 87-91 [Anichovskaja IA, Oparina ON, Jakovleva MM, Jakovlev MU. *Kischechnij endotoxin kak universalnij factor adaptachii i patogeneza obschego adaptacionnogo syndroma. Fiziologija cheloveka* 2006; 32 (2) J 87-91]
  24. Lassenius MI, Pietilainen KH, Kaartinen et al. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity and chronic inflammation. *Diabetes Care* 2011; 34(8):1809-1815. doi: 10.2337/dc 10-2197
  25. Пекарева НА. Особенности баланса цитокинов в сыворотке крови и моче детей с хроническим пиелонефритом в стадии обострения. *Аллергология и иммунология* 2006; 6(3):339 [Pekareva NA. *Osobennosti balansa chitokiniv v sivorotke krvi i moche detej s chronicheskim pielonephritom v stadia obostrenija. Allergologija i immunologija* 2006; 6(3): 339]
  26. Галеева АВ, Сафина АИ. Клинико-микробиологические особенности течения пиелонефрита у детей раннего возраста. *Каз мед ж* 2006; 87(5):108-109 [Galeeva AV, Safina AI. *Kliniko-mikrobiologicheskie osobennosti techenija pielonephrita u detej rannego vozrasta. Kaz Med J* 2006; 87 (5): 108-109]
  27. Приезжева ЕЮ, Лебедько ОА. Особенности оксидативного статуса у детей с хроническим течением пиелонефрита в стадии обострения и ремиссии на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы. *Дальневосточный мед журн* 2009; 2: 67–69. [Priezhchaja EU, Lebedko OA. *Osobennosti oksidativnogo statusa u detej s chronicheskim techeniem pielonephrita v stadia obostrenia i remissii na fone vrogdennih porokov rasvitija organov mochevoj sistemi. Dalnevostochnij med. Jurnal* 2009; 2:67-69]
  28. Pavlova EL, Litova MI, Savov VM. Oxidative stress in children with kidney disease. *Pediatr nephrol* 2005; 20: 11: 1599–1604
  29. Кучеров ВА, Матвеев СВ, Дидур МД. Обоснование и эффективность программ реабилитации у подростков с патологией мочевой системы. *Уральский медицинский ж* 2013;113(08):101-104 [Kuchеров VA, matveev SV, Didur MD. *Obosnovanie i effektivnost program reabilitachii u podrostkov s patologiej mochevoj sistemi. Uralskij medichinskij j* 2013; 113(08): 101-104]
  30. Учакина РВ, Лощенко МА, Козлов ВК. Особенности полового развития и гормональный статус подростков с хронической почечной патологией. *Дальневосточный медицинский научно-практический журнал* 2012; 37 (2): 41-47 [Uchakina RV, Loschenko MA, Kozlov VK. *Osobennosti polovogo rasvitija i gormonalnij status podrostkov s chronicheskoi pochechnoj patologiej. Dalnevostochnij medichinskij nauchno-practicheskij jurnal* 2012; 37 (2):41-47]
  31. Силенко ОН, Савенкова НД, Кутушева НД. Гинекологическая патология у девочек с инфекцией мочевой системы. *Педиатр* 2011; 2 (4):7-11 [Silenko ON, Savenkova ND, Kutuscheva GF. *Ginecologicheskaja patologija u devochec s infeciej mochevoj sistemi. Pediatr* 2011; 2 (4): 7-11]
  32. Вема МВ. Взаимосвязь патологии мочевой системы и органов пищеварения у детей. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2012; 2-1(84):17-19. [Vema MV. *Vzaimosvjaz patologii mochevoj sistemi i organov pischevarenija u detej. Bulletin VSNC SO RAMN* 2012;2-1(84):17-19]
  33. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003 Jul 15;139(2):137-147
  34. Котлярова МС. Особенности сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии. *Рос педиатр журнал* 2003; (3): 19-21 [Osobennosti sochetannoi patologii pochek i organov pischevarenija nemikrobnoi e'tiologii. *Ros. pediatr, zhurn* 2003; (3): 19-21]
  35. Carlo Alfieri, Panagiotis Kavadas, Paola Simonini et al. Discoidin domain receptor-1 and periostin: new players in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; Dec, 30(12): 1965-1971
  36. Каладзе НН, Слободян ЕИ. Роль Human Discoidin Domain Receptors 1 в прогрессировании хронического пиелонефрита у детей. *Таврический медико-биологический вестник* 2013; 15 (2): 47-58 [Kaladze NN, Slobodjan EI. *Rol Human Discoidin Domain Receptors 1 v progressirovanii chonichescogo pyelonefrita u detej. Tavricheskij medico-biologicheskij vestnic* 2013; 15 (2): 47-58]
  37. Michael R et al. Author Pediatric reference ranges for acute kidney injury biomarkers. *Pediatr Nephrol* 2015 April ; 30(4): 677–685. doi:10.1007/s00467-014-2989-y.
  38. Trang K, Huynh, David A, Bateman, Elvira Parravicini et al. Reference values of urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2009; Nov. 66(5): 528-532 doi: 10.1203/PDR.Ob013e318baa3dd
  39. Malcolm G Coulthard, Heather J Lambert, Susan J Vernon et al. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arc Dis Child* 2014; 99: 342-347 doi: 10.1136/archdischild-2013304428
  40. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics* 2014; 128: 595-610
  41. Mary Anne Jackson, MD, FAAP, Gordon E. Schutze The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics* 2016;138(5):e20162706
  42. Mohammed Akram, Mohammed Shahid, Asad U Khan. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infection in JNMC Hospital Aliga. *J Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2007; 6:4. doi: 10.1186/1476-0711-6-4
  43. Тэц ВВ. *Микроорганизмы и антибиотики*. КЛЕ-Т. СПб., 2009; 168 с. [Tech VV. *Microorganismе i antibiotici. KLE-T. SPb., 2009; 168]*
  44. Смирнова НН, Куприенко НБ. Заболевания органов мочевой системы врожденного и приобретенного характера на фоне дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Издательство ПСПбГМУ, СПб., 2014. 40 с. [Smirnova NN, Kuprienko NB. *Zabolevania organov mochevoj sistemi vrogdennogo i pribrotennogo kharaktera na fone displazii soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov. Izdatel'stvo PSpbGMU, SPb., 2014. 40 s.*]

I priobretenogoga haractera na fone displasii soedinitelnoj tkani u detej i podrostop. Izdatelstvo PSPbGMU, SPb., 2014, 40 s.]

45. Jarmo Salo, Matti Uhari, Merja Helminen et al. Cranberry Juice for the Prevention of Recurrences of Urinary Tract Infections in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54(3):340–346

**Сведения об авторах:**

Проф. Смирнова Наталия Николаевна, д-р мед. наук  
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Prof. Smirnova Natalia N MD, PhD, DmedSci

Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, department of pediatrics. Phone: 8 (921) 420-49-31, E-mail: nephro-uro-kids@mail.ru

Доц. Куприенко Наталья Борисовна, канд. мед. наук  
Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. Тел.: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

Senior lecturer Kuprienko Natalja B.

Affiliation: Russia 197022, St-Petersburg, L.Tolstoy str., 6-8, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, department of pediatrics. Phone: 8-951-643-80-86, E-mail: n-b-k@bk.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 01.02.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 01.02.2018

Accepted for publication: 22.05.2018

© Румянцев А.Ш., 2018

УДК 616.61-036.12-08.633.655 (-41)

Для цитирования: Румянцев А.Ш. Международный симпозиум «Кетоаналоги аминокислот». Нефрология 2018; 22 (4): 116–119

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-116-119

For citation: Rumyantsev A.Sh. International symposium «Keto-analogues of essential amino acids». Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (4): 116–119 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-116-119

*А.Ш. Румянцев*<sup>1,2</sup>

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ «КЕТОАНАЛОГИ АМИНОКИСЛОТ»

<sup>1</sup>Кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; <sup>2</sup>кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Россия

*A.Sh. Rumyantsev*<sup>1,2</sup>

## INTERNATIONAL SYMPOSIUM «KETO-ANALOGUES OF ESSENTIAL AMINO ACIDS»

<sup>1</sup> Department of Faculty Therapy of Saint Petersburg State University, <sup>2</sup> Department of propedeutics of internal diseases of First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Russia

23 марта 2018 г. в Париже состоялся международный симпозиум «Кетоаналоги аминокислот» под патронажем компании «Fresenius Kabi». С приветственными словами выступили от компании Fresenius Kabi старший вице-президент профессор Ж.-Ф. Барон и исполнительный вице-президент профессор М. Вестфаль. От Французского общества врачей собравшихся приветствовал профессор Ф. Чово. Он рассказал о том, что число пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) во Франции составляет 10% популяции и практически половина из них – лица с 4–5 стадиями заболевания. Преваляирование наиболее тяжелых больных, вероятно, связано с тем, что на начальных стадиях обращаемость за медицинской помощью недостаточна. При этом следует отметить, что число нефрологов в стране почти в 1,5 раза больше, чем в России, – 1540 человек. Однако лишь 38% пациентов наблюдались у специалиста до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) и только 40% принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Несмотря на реформу здравоохранения, в 2002 г. отмечается неуклонный рост числа больных, которые начинали ЗПТ в экстренном порядке с 7% в 1996–2000 гг. до 57% в 2013 г. Общее число больных с ХБП С5 на разных видах ХПТ составляет около 80 000 человек. Причем около 45% страдают сахарным диабетом и лишь около 23% из них

не имеют сопутствующей патологии. Средний возраст составляет около 71 года.

Известный французский нефролог профессор Д. Фуке выступил с докладом «Нутритивная терапия при ХБП: зачем и как?». Он напомнил о том, что в эксперименте на животных увеличение квоты белка в диете сопровождалось расширением афферентных артерий и, соответственно, гиперфилтрацией, которая рассматривается как ведущий механизм развития нефросклероза. Предположение о том, что снижение доли пищевого белка у человека будет способствовать расширению эфферентных артериол, подтвердилось не полностью. В частности, в исследовании MDRD было показано, что на фоне низкобелковой диеты отмечается лишь небольшое замедление прогрессирования ХБП. Однако ограничение потребляемого белка сопровождается снижением протеинурии и концентрации мочевины в сыворотке крови, а также других белковосвязанных уремических токсинов.

Малобелковая диета с содержанием белка 0,6–0,8 г/кг массы тела в сутки наиболее часто рекомендуется при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и при протеинурии более 0,3 г/сут. Используется в ряде случаев низкобелковая диета с содержанием пищевого белка менее 0,6 г/кг массы тела в сутки, дополненная незаменимыми аминокислотами или их кетокислотами. Пациенты с высоким риском снижения СКФ, как, например, живые доноры почки,

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

больные после нефрэктомии или поликистозом почек, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, могут улучшить свой прогноз при употреблении белка не более 1 г/кг массы тела в сутки.

Безопасность и осуществимость низкого потребления белка относятся к основным проблемам, связанным с низкобелковой диетой. Диета, включающая 0,6–0,8 г белка на 1 кг массы тела в сутки, удовлетворяет диетические потребности, особенно если половина белка имеет «высокую биологическую ценность»; другая половина может быть представлена растительными белками.

Профессор А. Икицлер (США) рассказал о положительных метаболических эффектах диеты и дозированных физических нагрузок при ХБП. Он отметил, что ожирение является одним из факторов риска ХБП. Об этом косвенно свидетельствует параллельный рост их распространенности, а также прооксидативные и провоспалительные эффекты. В частности, клетки белой жировой ткани продуцируют лептин, резистин, TNF- $\alpha$ , IL-6. Дисбаланс адипокинов ассоциируется с инсулинорезистентностью, аккумуляцией атерогенных липидов и потерей мышечной массы. Важно, что и ожирение, и ХБП увеличивают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, которые по праву играют ведущую роль среди причин смертности у пациентов нефрологических центров.

Положительная роль дозированных физических нагрузок при сердечно-сосудистых заболеваниях хорошо известна. Разные виды нагрузок обладают различными эффектами. Так, резистивные нагрузки сопровождаются снижением жировой массы, увеличением массы и силы мышц, физической выносливости и базального метаболизма. Аэробические нагрузки оказывают такое же влияние на жировую массу, физическую выносливость и базальный метаболизм, однако, менее эффективны в отношении массы и силы мышц.

Были приведены данные оригинального исследования, в которое включены 232 пациента с ХБП С3–4 стадий и ожирением. Дизайн предполагал формирование 4 групп: только аэробические нагрузки, только диета с ограничением калорийности, сочетание диеты с аэробическими нагрузками, традиционная диета. Пациентов наблюдали в течение 4 мес. Наиболее эффективным оказалось сочетание ограничения калорийности в сочетании с аэробическими нагрузками. При таком режиме отмечалось снижение жировой массы, маркеров окислительного и воспалительного стресса. Таким образом, меры по поддержанию здорового образа жизни являются нефармакологической стратегией

улучшения метаболических нарушений у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП.

Профессор У. Митч (США) изложил концепцию нарушений метаболизма мышц при белково-энергетической недостаточности. В частности, он отметил, что по мере прогрессирования ХБП отмечается увеличение активности катаболизма белка, основным депо которого являются мышцы. Продуктами катаболизма белка являются три группы веществ: азотсодержащие (мочевина, аммиак, мочевая кислота, гуанидины, ароматические/алифатические амины, полипептиды), органические кислоты (фенолы, оксалаты и проч.), неорганические ионы (фосфаты, сульфаты, ионы водорода). На додиализных стадиях ХБП следует придерживаться диеты с ограничением белка 0,6–0,8 г/кг массы тела в сутки и калорийностью 35 ккал/кг/сут. Причем, снижение СКФ не требует увеличения калорийности. Потребность в этом возникает только при физических нагрузках.

Применение ингибиторов АПФ является важной мерой замедления прогрессирования ХБП. Особенности питания могут этому препятствовать. В частности, несоблюдение рекомендаций по содержанию в рационе фосфатов и натрия. При отсутствии снижения квоты пищевого белка увеличивается продукция уремических токсинов и накопление неорганических ионов, что, в конечном счете, ведет развитию метаболического ацидоза – ведущего фактора белкового катаболизма. В такой ситуации целесообразно увеличить потребление продуктов, обладающих щелочными валентностями (фрукты и овощи), избегая сульфосодержащих и катионсодержащих аминокислот. Все перечисленные мероприятия способствуют нормализации обмена белков в мышцах. Исключение могут составлять лица пожилого и старческого возраста, у которых потребность в пищевом белке составляет 1,5 г/кг массы тела в сутки, так как именно такая доза стимулирует синтез белка в мышцах.

Профессор Д.Б. Пикколи (Италия) представила доклад об ограничении пищевого белка в сочетании с кетоаналогами аминокислот у больных с сахарным диабетом. Классический термин «диабетическая нефропатия» указывает на наличие единого, четко определенного и идентифицируемого заболевания почек, характеризующегося последовательностью фаз от повышенной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурии, протеинурии и артериальной гипертензии до снижения СКФ с увеличением протеинурии. Эта картина типична для пациентов с сахарным

диабетом 1-го типа, однако не всегда точно описывает ситуацию в растущей когорте пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в основном характеризующейся превалированием сосудистых поражений над относительно небольшой протеинурией. У этих пациентов дифференциальная диагностика между диабетической нефропатией и диабетом, как сопутствующей патологией, может быть не всегда простой.

Пациенты с сахарным диабетом представляют собой прототип «ослабленных пациентов» («frail patients»), у которых задержка или отказ от начала диализа воспринимается как основная цель. Диеты с низким содержанием белка все чаще рассматриваются для оценки их эффективности в плане замедления прогрессирования ХБП или как можно более позднего начала ЗПТ, однако лица с сахарным диабетом редко включаются в рандомизированные контролируемые исследования низкобелковых диет. Отчасти поэтому негативное отношение врачей к ограничению белка в диете преобладает из-за ожидания скромного эффекта, некомплаентности и риска белковоэнергетической недостаточности, а также усложнения ведения таких пациентов.

Тем более неоднозначную реакцию вызывает низкобелковая диета с содержанием пищевого белка 0,3–0,4 г/кг массы тела в сутки. Однако в сочетании с кетоаналогами аминокислот (из расчета 1 таблетки на каждые 5 кг массы тела) такая стратегия у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ХБП 4–5 стадий сопровождается снижением протеинурии, выраженности артериальной гипертензии, замедлением темпа снижения СКФ, задержкой начала ЗПТ около 1 года без увеличения риска дополнительных случаев смерти или госпитализаций.

Доклад В. Теплана (Чехия) был посвящен ограничениям белка в диете и применению кетоаналогов аминокислот у пациентов с ХБП и ожирением. Характер патофизиологических механизмов взаимосвязи между ожирением и ХБП обсуждается в ряде исследований. К основным относят артериальную гипертензию, сахарный диабет и собственно нефропатию, обусловленную ожирением. При этом выделены гемодинамические, метаболические и факторы локального воспаления, способствующие снижению СКФ. Поэтому в комплексе лечебных мероприятий при сочетании ХБП и ожирения важное место отводят контролю артериального давления, коррекции нарушений углеводного обмена и дислипидемии, а также ограничению потребления пищи и увеличению

физической активности. Оптимальным подходом является использование наименее инвазивных методов коррекции расстройств гомеостаза. Следует отметить, что определение величины СКФ вызывает определенные трудности. В частности расчетные формулы (MDRD, СКД-EPI) не всегда дают удовлетворительные результаты. Клиренс инулина и цистатина С пока не являются методами широкого внедрения в клиническую практику.

Традиционно при ХБП С4–5 стадий рекомендуют диету с содержанием белка 0,6 г/кг массы тела в сутки, жиров 1 г/кг массы тела в сутки, углеводов 5 г/кг массы тела в сутки с общей калорийностью 30 ккал/кг массы тела в сутки. Основные результаты применения специальных малобелковых диет, дополненных кетоаналогами аминокислот, сводятся к следующему. Отмечаются замедление снижения СКФ; снижение протеинурии; уменьшение жировой массы тела без ухудшения (а в ряде случаев – с улучшением) пищевого статуса; коррекция метаболических аномалий, связанных с почечной недостаточностью (уменьшение метаболического ацидоза, гиперфосфатемии, нормализация уровня кальция в сыворотке крови); коррекция метаболических нарушений, связанных с сахарным диабетом 2-го типа (хороший гликемический контроль, улучшение чувствительности к инсулину, снижение гиперинсулинемии); коррекция нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии; сокращение кумулятивной частоты возникновения терминальной почечной недостаточности/смерти.

Профессор Л. Гарнеата (Румыния) сообщила о результатах применения низкобелковой диеты в сочетании с кетоаналогами аминокислот. Она напомнила собравшимся о том, что диетотерапия была основным методом лечения при почечной недостаточности в первой половине XX века и с началом эры ЗПТ отошла на второй план. В последние десятилетия интерес к ней значительно возрос. Были предложены различные диетические режимы: «классическая» малобелковая диета с содержанием белка 0,6 г/кг массы в сутки; диета с очень низким содержанием белка – 0,3–0,4 г/кг массы тела в сутки и практически вегетарианские диеты, дополненные либо смесями незаменимых аминокислот или их кетоаналогами, не содержащими азота.

Дополнение низкобелковой диеты кетоаналогами имеет некоторые преимущества по сравнению с «классической» малобелковой диетой. При достаточной калорийности кетоаналоги могут быть превращены в незаменимые аминокислоты

путем рециркуляции мочевины, что обеспечит безопасность более серьезного снижения квоты пищевого белка. Кроме того, они содержат кальций и способствуют связыванию фосфатов, т.е. улучшают фосфорно-кальциевый обмен. Благоприятные метаболические эффекты диет с добавлением кетоаналогов аминокислот были показаны во многих наблюдательных исследованиях. Однако в нескольких контролируемых исследованиях с использованием жестких конечных точек результаты были не столь однозначны. Тем не менее, при проведении мета-анализа отношение рисков (снижение на 37%) было в пользу низкобелковой диеты в сочетании с кетоаналогами аминокислот.

Профессор Ф. Чово рассказал об опыте применения низкобелковой диеты и кетоаналогов аминокислот во Франции. Продажи кетостерила были приостановлены в 2000 г. и возобновлены в 2016 г. Некоторые нефрологи вернулись к рекомендациям ограничения потребления пищевого белка. Однако малобелковая диета не является общепринятой в нефрологических центрах, высказывается мнение о возможности развития недостаточности питания на ее фоне, ограничительные диеты (включая вегетарианство) непопулярны.

Было решено начать с создания образовательных программ для нефрологических центров. Почему? Потому что обучение нефролога в плане вопросов питания неудовлетворительно, число диетологов, компетентных в нефрологических проблемах, невелико. В большинстве центров идея малобелковой диеты сопряжена с риском осложнений и увеличением затрат времени на общение с пациентами. Дополнение малобелковой и низкобелковой диеты кетоаналогами аминокислот в таком же режиме, как в Италии, Румынии и Чехии, сопровождалось положительными метаболическими сдвигами и не приводило к развитию недостаточности питания.

От группы российских исследователей с докладом выступил доцент М.Ю. Швецов. Он рассказал о клиническом опыте применения малобелковой диеты в сочетании с аналогами кетокислот. Были обследованы больные, получавшие «классическую» малобелковую диету (0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки) и малобелковую диету в сочетании с препаратами кето/аминокислот (1 таблетка на 5 кг массы тел в сутки). У пациентов на «классической диете» снижение мышечной массы тела на 18–20%, по данным биоимпедансометрии, отмечалось в 36,6% случаев, тогда как

при добавлении кетоаналогов аминокислот – нет. Кроме того, у больных 1-й группы, получавших МБД без применения амина/кетокислот, к концу исследования зарегистрировано увеличение в сыворотке крови уровня фосфатов и более высокие уровни паратиреоидного гормона, тогда как во 2-й более низкие уровни фактора роста фибробластов-23 и более высокие – морфогенетического белка  $\alpha$ -Клото. Повышение уровня  $\alpha$ -Клото обуславливало уменьшение частоты кальцификации сердечно-сосудистой системы, а также формирования концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка сердца.

Р.У. Арронте (Мексика), Х.А. Галеано (Колумбия) сообщили о применении малобелковой диеты в сочетании с кетоаналогами аминокислот в Южной Америке. Так, например, в Мексике распространенность ХБП составляет около 600 случаев на 1 000 000 населения, а заболеваемость – около 350 на 1 000 000 населения в год. По последнему показателю страна «отстает» только от Тайваня и США. Более 70% представлены сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Основная трудность в соблюдении малобелковой диеты – отсутствие четкого плана. Поэтому большое внимание уделяют образовательным программам, в первую очередь среди возрастных групп старше 65 лет и моложе 45 лет. Однако даже при наличии индивидуально подобранной для пациента диеты соблюдение ее невозможно без социальной поддержки и поддержки семьи. С учетом всех обстоятельств наиболее реальная стратегия – вегетарианство.

Таким образом, применение кетоаналогов аминокислот не только возможно, но и весьма эффективно на додиализных стадиях ХБП.

#### **Сведения об авторе:**

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

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

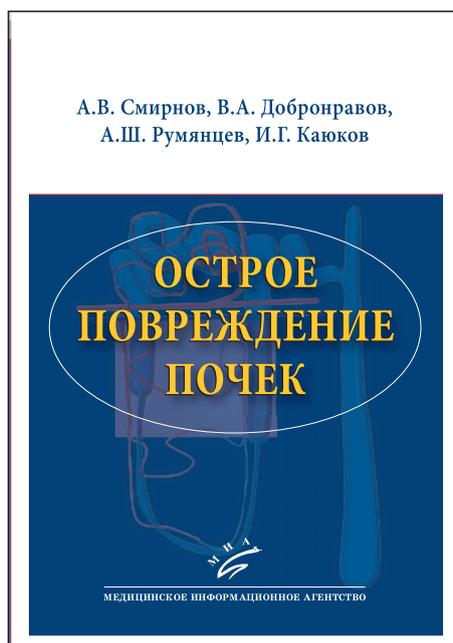
*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

Поступила в редакцию: 30.04.2018

Принята в печать: 22.05.2018

Article received: 30.04.2018

Accepted for publication: 22.05.2018



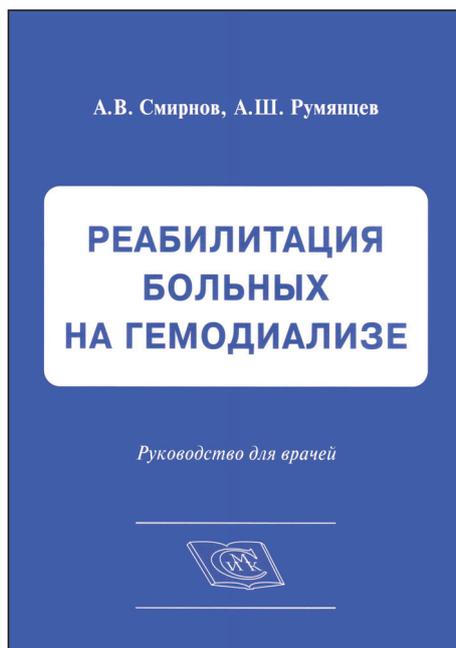
<b>Глава 1.</b>	<b>Концепция, классификации, эпидемиология ОПП</b> (И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП.....	11
	1.2. Эпидемиология ОПП.....	21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
<b>Глава 2.</b>	<b>Обзор патофизиологии острого повреждения почек</b> (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



<b>Авторский коллектив</b> .....	8
<b>Предисловие</b> .....	9
<b>Глава 1.</b> Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев) .....	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов) .....	19
<b>Глава 2.</b> Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности.....	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека .....	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности .....	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева) .....	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3 .....	73
<b>Глава 3.</b> Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного .....	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев) .....	91
3.1.1. Диетическая оценка .....	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка .....	95
3.1.3. Функциональные тесты .....	97
3.1.4. Лабораторная оценка .....	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом .....	111
А. Потребление белка .....	111
Б. Калорийность диеты .....	112
В. Потребления основных минералов .....	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский) .....	117
<b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>	<b>125</b>
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы .....	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга .....	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга .....	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой .....	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок .....	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения .....	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима .....	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима .....	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....	195
Приложения .....	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д .....	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД .....	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД .....	204

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		количество комплектов:									
наименование издания											
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		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки руб. кол.		Количество комплектов									
на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									

Абонемент на газету <u>НЕФРОЛОГИЯ</u> на журнал		индекс издания <b>47959</b>									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
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		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки руб. кол.		Количество комплектов									
на 20__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс		адрес									
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									