



СЕЛАМЕРЕКС®

Севеламера карбонат

НОВАЯ
ФОРМА
ВЫПУСКА

Изыщество баланса

Лечение гиперфосфатемии
у взрослых и детей с 6-и лет
с хронической почечной
недостаточностью, получающих
и не получающих диализ



- Снижает концентрацию фосфора в сыворотке крови¹
- Способствует снижению частоты гиперкальцемии¹
- Не создает дополнительную кислотную нагрузку²
- Снижает уровень ЛПНП¹
- Удобство приема: одно саше 2400 мг заменяет 3 таблетки по 800 мг

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения СЕЛАМЕРЕКС®

² Действующим веществом препарата СЕЛАМЕРЕКС® является севеламера карбонат, который в отличие от севеламера хлорида не понижает уровень бикарбонатов в плазме, что важно для пациентов с ацидозом. Delmez J, Block G, Robertson J, Chasan-Taber S, Blair A, Dillon M, Bleyer AJ. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Clin Nephrol. 2007 Dec;68(6):386-91. doi: 10.5414/cnp68386. PMID: 18184521.

ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕЛАМЕРЕК®

2,4 г порошок для приготовления суспензии для приема внутрь*

Действующее вещество: Севеламер. Каждый пакетик содержит 2,4 г севеламера в виде карбоната (в пересчете на сухое вещество).

Лекарственная форма: Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. Порошок от почти белого до желтого цвета.

Описание восстановленной суспензии: Суспензия от почти белого до желтого цвета, легко диспергируемая после взбалтывания.

Показания к применению: Показан к применению у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше:

- Гиперфосфатемия у взрослых пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе.
- Гиперфосфатемия у взрослых пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получающих диализ, у которых концентрация фосфора в плазме крови составляет $\geq 1,78$ ммоль/л.
- Гиперфосфатемия у детей (в возрасте 6 лет и старше и с площадью поверхности тела $\geq 0,75$ м²) с хронической почечной недостаточностью, получающих и не получающих диализ.
- Препарат следует применять в составе комплексной терапии, направленной на предупреждение поражения костей в связи с заболеванием почек и включающей кальцийсодержащие пищевые добавки, препараты кальция 1,25-дигидроксисолекальциферол (1,25-дигидроксивитамин D₃) или один из его аналогов.

Режим дозирования и способ применения:

Режим дозирования. С целью подбора оптимальной суточной дозы для пациентов, ранее получавших связывающие фосфат препараты (севеламера гидрохлорид или препараты кальция), препарат СЕЛАМЕРЕК® следует назначать из расчета один грамм на один грамм ранее применявшегося препарата с обязательным контролем концентрации фосфатов в плазме крови. **Начальная доза:** Взрослые. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 2,4 г или 4,8 г в день в зависимости от клинической необходимости и концентрации фосфатов в плазме крови. Общую суточную дозу препарата разделяют на 3 приема и принимают во время еды. При концентрации фосфатов в крови 1,78–2,42 ммоль/л (5,5–7,5 мг/дл) общая суточная доза препарата при приеме 3 раза в сутки во время еды составляет 2,4 г. При концентрации фосфатов в крови $> 2,42$ ммоль/л ($> 7,5$ мг/дл) общая суточная доза препарата при приеме 3 раза в сутки во время еды составляет 4,8 г. **Титрование и установление дозы:** Необходимо контролировать концентрацию фосфатов в плазме крови и титровать дозу севеламера карбоната по 0,8 г три раза в день (2,4 г/день) с шагом в 2–4 недели до достижения приемлемого результата. После достижения оптимальной концентрации фосфатов в плазме крови рекомендуется их дальнейшее регулярное измерение. Пациентам, принимающим препарат СЕЛАМЕРЕК®, следует соблюдать предписанную им диету. В клинической практике продолжительность лечения зависит от потребности в контроле концентрации фосфатов в плазме крови, суточная доза в среднем составляет 6 г/сутки.

Особые группы пациентов: *Пожилые пациенты.* Коррекция дозы не требуется. *Пациенты с почечной недостаточностью.* Коррекция дозы не требуется. *Дети старше 6 лет и подростки.* Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 2,4 г или 4,8 г в день в зависимости от площади поверхности тела. Общую суточную дозу препарата разделяют на 3 приема и принимают во время еды или перекусов. При площади поверхности тела (м²) $> 0,75$ до $< 1,2$ общая суточная доза препарата при приеме 3 раза в сутки во время еды/перекусов составляет 2,4 г. При площади поверхности тела (м²) $\geq 1,2$ общая суточная доза препарата при приеме 3 раза в сутки во время еды/перекусов составляет 4,8 г. **Титрование и установление дозы:** У детей необходимо контролировать концентрацию фосфатов в плазме крови и титровать дозу севеламера карбоната в зависимости от площади поверхности тела три раза в день с шагом в 2–4 недели до достижения приемлемого результата. После достижения оптимальной концентрации фосфатов в плазме крови рекомендуется их дальнейшее регулярное измерение. Пациентам, принимающим препарат СЕЛАМЕРЕК®, следует соблюдать предписанную им диету. *Дети младше 6 лет и с площадью поверхности тела $< 0,75$ м².* Эффективность и безопасность применения севеламера у детей младше 6 лет и площадью поверхности тела $< 0,75$ м² не установлены. Прием препарата в данной категории пациентов противопоказан.

Способ применения: Внутрь. Во время приема пищи или перекусов. Порошок смешивают с водой (около 60 мл воды на 1 пакетик). Полученную суспензию следует принять не позднее 30 мин после приготовления.

Противопоказания: Гиперчувствительность к севеламеру и/или к любому из вспомогательных веществ, гипофосфатемия; кишечная непроходимость.

Фармацевтические свойства. Перечень вспомогательных веществ: Целлюлоза микрокристаллическая, Авицел CL-611 (целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия (82–89 %; 11–12 %)), Ароматизатор лимонный, Ароматизатор апельсиновый, Сукралоза, Краситель железа оксид желтый (E 172).

Срок годности (срок хранения). 3 года.

Особые меры предосторожности при хранении: Не хранить при температуре выше 25 °C.

Характер и содержание первичной упаковки: По 3,18 г порошка в пакетики из материала комбинированного (полиэтилентерефталат / фольга алюминиевая / полиэтилен низкой плотности). По 60 пакетиков вместе с листом-вкладышем в пачке из картона.

Держатель регистрационного удостоверения. Россия. ЗАО «ФармФирма «Сотекс» 141345, Россия, Московская обл., Сергиево-Посадский муниципальный район, сельское поселение Березняковское, пос. Беликово, д. 11. Т./ф.: +7 (495) 956-29-30 Электронная почта: info@sotex.ru.

* Подробную информацию смотрите в общей характеристике лекарственного препарата СЕЛАМЕРЕК® на сайте компании СОТЕКС по ссылке https://sotex.ru/production/catalog/detail.php?ELEMENT_ID=4928

КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (ТОМ 14)/2022

СОСТОЯНИЕ
НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ:
ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ
ТЕРАПИЯ В ПЕРИОД С 2017
ПО 2021 Г.

COVID-19
И ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫЕ
КОЖНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
У РЕЦИПИЕНТОВ РЕНАЛЬНЫХ
ТРАНСПЛАНТАТОВ

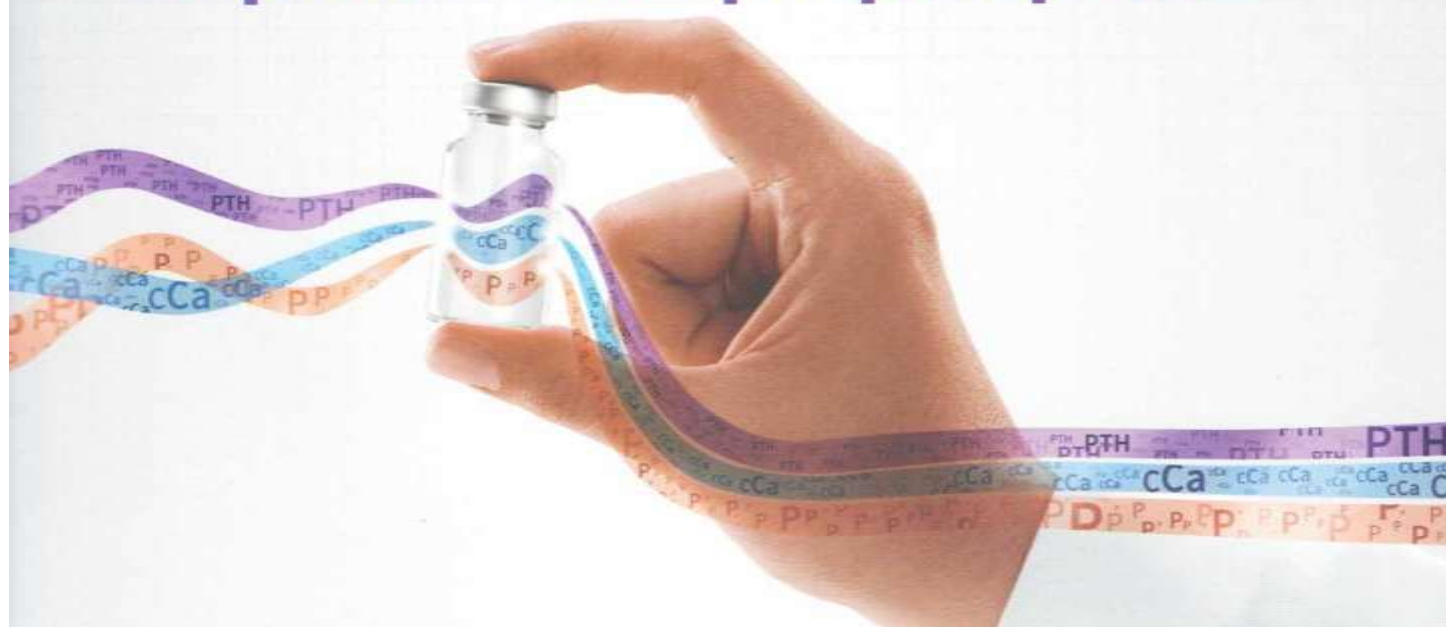
THE STATE OF THE
NEPHROLOGICAL SERVICE
IN THE RUSSIAN FEDERATION:
RENAL REPLACEMENT
THERAPY IN THE PERIOD
FROM 2017 TO 2021

COVID-19 AND VIRAL DERMAL
DISEASES IN PATIENTS AFTER
RENAL TRANSPLANTATION

CLINICAL NEPHROLOGY

**ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ
КАЛЬЦИМИМЕТИК ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ**

**Парсабив обеспечивает результат,
контроль и уверенность в лечении
вторичного гиперпаратиреоза**



Краткая информация о препарате Парсабив этелкальцитид, раствор для внутривенного введения. Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению перед назначением препарата. **Регистрационный номер:** ЛП-003993. **Фармакологические свойства.** Этелкальцитид представляет собой синтетический пептид, кальцимиметик, который вызывает снижение секреции ПТГ посредством связывания и активации с кальций-чувствительными рецепторами и снижение концентрации ПТГ ассоциируется с сопутствующим снижением концентраций кальция и фосфора в сыворотке крови. **Показания к применению.** Парсабив показан для лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у взрослых пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Гипокальциемия. Не следует начинать лечение препаратом Парсабив при концентрации карбонизированного кальция в сыворотке крови ниже нижнего предела нормальных значений (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Детский возраст до 18 лет. **С осторожностью.** Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). **Способ применения и дозы.** Подробная информация приведена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. **Способ применения.** Рекомендуемая начальная доза этелкальцитида у взрослых составляет 3 мг в виде болюсного введения 3 раза в неделю. Перед введением первой дозы, увеличением дозы или повторным назначением после временного прекращения лечения препаратом Парсабив концентрация кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови должна находиться на уровне нижнего предела нормальных значений или превышать его (см. также коррекцию дозы в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови). Препарат Парсабив не следует вводить чаще, чем 3 раза в неделю. **Подбор дозы.** Дозу препарата Парсабив следует подбирать индивидуально в диапазоне от 2,5 мг до 15 мг. Для достижения целевой концентрации ПТГ дозу препарата можно увеличивать до максимальной дозы 15 мг 3 раза в неделю с шагом 2,5 или 5 мг, но не чаще чем каждые 4 недели. **Коррекция дозы в зависимости от концентрации ПТГ.** Измерение концентрации ПТГ следует проводить через 4 недели после начала применения Парсабив или изменения дозы, и приблизительно каждые 1–3 месяца после достижения поддерживающей дозы. В случае снижения концентрации ПТГ ниже 100 нг/мл (10,6 пмоль/л) дозу препарата следует уменьшить или временно прекратить его применение. **Перевод с цинакальцета на препарат Парсабив.** Терапия препаратом Парсабив не следует начинать раньше, чем через 7 дней после приема последней дозы цинакальцета и при концентрации кальция, скорректированного на альбумин, равной или ниже нормы нормальных значений или превышающей его (см. раздел «Фармакодинамика»). **Побочное действие.** Подробная информация приведена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. **Резюме профиля безопасности.** На фоне лечения препаратом Парсабив очень часто наблюдаются следующие нежелательные реакции: снижение концентрации кальция в крови; мышечные спазмы, диарея, тошнота и рвота. У большинства пациентов эти явления были легкой или умеренной степени тяжести и носили временный характер.

Прекращение лечения обусловленное нежелательными реакциями, протекло преимущественно в связи со снижением концентрации кальция в крови, тошнотой и рвотой. **Передозировка.** Передозировка этелкальцитида может привести к гипокальциемии с клиническими проявлениями или без них и может потребоваться лечение. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Исследования по изучению лекарственных взаимодействий не проводились. Отсутствуют данные о риске фармакокинетических взаимодействий с этелкальцитидом. Одновременное применение других лекарственных средств, снижающих концентрацию кальция в сыворотке крови, и препарата Парсабив может привести к повышению риска развития гипокальциемии (см. раздел «Особые указания»). Пациентам, принимающим препарат Парсабив, не следует назначать цинакальцит (см. раздел «Особые указания»). **Фармацевтическая несовместимость.** Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами. **Особые указания.** **Гипокальциемия.** Лечение препаратом Парсабив не следует начинать у пациентов, если концентрация кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови ниже нижнего предела нормальных значений (см. раздел «Противопоказания»). Возможные клинические проявления гипокальциемии включают парестезии, миалгии, мышечные спазмы и судороги. При клинически значимом снижении концентрации кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови необходимо провести мероприятия, направленные на повышение концентрации кальция в сыворотке крови (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Желудочковая аритмия и удлинение интервала QT, обусловленное гипокальциемией.** Снижение концентрации кальция в сыворотке крови может привести к удлинению интервала QT, что, в свою очередь, может сопровождаться развитием желудочковой аритмии (см. раздел «Побочное действие»). Судороги. Риск судорожной готовности может быть снижен при значительном уменьшении концентрации кальция в сыворотке крови. **Деконпекция хронической сердечной недостаточности.** Снижение функции миокарда, гипотензия и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) могут быть связаны со значительным уменьшением концентрации кальция в сыворотке крови. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе, которая может ассоциироваться с уменьшением концентрации кальция в сыворотке крови, необходимо обеспечить тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови во время лечения препаратом Парсабив (см. раздел «Способ применения и дозы»). **Одновременное применение с другими лекарственными средствами.** Препарат Парсабив следует с осторожностью назначать пациентам, получающим любые другие лекарственные средства, снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови. Пациентам, получающим препарат Парсабив, не следует назначать цинакальцит. Их одновременное применение может привести к развитию тяжелой гипокальциемии. **Адинамическая болезнь кости.** При длительном подавлении концентрации ПТГ ниже 100 нг/мл возможно развитие адинамической болезни кости. При снижении концентрации ПТГ ниже рекомендуемого целевого диапазона необходимо уменьшить дозу или отменить терапию стероидными формами витамина D и/или препаратом Парсабив (см. раздел «Способ применения и дозы»).

За дополнительной информацией по препарату Парсабив обращайтесь:
ООО «Амджен», 123317, Москва, Пресненская наб., дом 8, корпус 1; 7-й этаж
Тел.: +7 495 745 04 78

RU-P-416-0220-081861

Реклама

К Л И Н И Ч Е С К А Я НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

1 (Т. 14)/2022

«КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ»
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА:
ООО «Бионика Медиа Инновации»
Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи, информацион-
ных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИН № ФС77-59437 от 22.09.2014

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ СОВЕТА ДИРЕКТОРОВ:
Красивская И.Г.

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР: Горюхинова О.О.

ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «Бионика Медиа»
www.bionika-media.ru



АДРЕС РЕДАКЦИИ, УЧРЕДИТЕЛЯ:
117420 Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2.
Тел. (495) 786-25-57.
E-mail: sn@bionika-media.ru.
Координатор: Полякова Е.В.
Научный редактор: Соколенко В.И.
Корректор: Андреева Л.Ю.

АРТ-ДИРЕКТОР: Ларин А.И.
Отдел дизайна и верстки: Григорьева М.Н.

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ:
ООО «Бионика Медиа»
Тел. (495) 786-25-57
Руководитель департамента по рекламе
в медицинской прессе: Дивлякеева Н.И.

ПОДПИСКА И РАСПРОСТРАНЕНИЕ:
Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

www.nephrologyjournal.ru

Цена свободная
Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 7,75
Отпечатано в ООО «АльфаСтайлС»,
107023, г. Москва, ул. Электронная, д. 21.
Тираж 5 000 экз.
Номер подписан 2.03.2022.
Время подписания по графику — 10:00,
фактически — 10:00.
Дата выхода 10.03.2022.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов
и иллюстраций в печатном или электронном виде
из журнала «Клиническая нефрология» допускается
только с письменного разрешения издателя
ООО «Бионика Медиа»

ISSN 2075-3594



9 772075 359772 >

При поддержке
Столичной Ассоциации Врачей-нефрологов,
Научного общества нефрологов России,
Российского медицинского общества по артериальной гипертензии,
Творческого объединения детских нефрологов
ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕЧАТНЫЙ ОРГАН ПРОФИЛЬНОЙ КОМИССИИ
ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА МИНЗДРАВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Главный редактор
О.Н. КОТЕНКО, к.м.н. (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
В.В. ФОМИН, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Москва)
Г.П. АРУТЮНОВ, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Москва)	МИХАЙЛОВА Н.А., к.м.н., доц. (Москва)
АРТЮХИНА Л.Ю., к.м.н. (Москва)	МОИСЕЕВ С.В., д.м.н. (Москва)
БАТЮШИН М.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)	НАТОЧИН Ю.В., д.б.н., проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)
БЕЛЕВСКИЙ А.С., д.м.н. (Москва)	НЕДОГОДА С.В., д.м.н., проф. (Волгоград)
БОЙЦОВ С.А., д.м.н., проф. (Москва)	ПЕТРОСЯН Э.К., д.м.н., проф. (Москва)
БОРИСОВ И.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Москва)	ПИНЧУК А.В., к.м.н., доц. (Москва)
БРУНОРИ Д. (Италия)	ПОТЕШКИНА Н.Г., д.м.н., проф. (Москва)
ВАРШАВСКИЙ В.А., д.м.н., проф. (Москва)	ПРОЦЕНКО Д.Н., к.м.н., доц. (Москва)
ГОРИТЦ Х. (Испания)	РЕБРОВ А.П., д.м.н., проф. (Саратов)
ДЛИН В.В., д.м.н., проф. (Москва)	СТОЛЯРЕВИЧ Е.С., д.м.н., проф. (Москва)
ДОБРОНРАВОВ В.А., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)	ТЕРЕНТЬЕВ В.П., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)
ЕРМОЛЕНКО В.М., д.м.н., проф. (Москва)	ТЕПЛАН В. (Чехия)
ЗАХАРОВА Е.В., к.м.н., доц. (Москва)	ЦЫГИН А.Н., д.м.н., проф. (Москва)
ЗЕЛТЫН-АБРАМОВ Е.М., д.м.н., проф. (Москва)	ФРОЛОВА Н.Ф., к.м.н. (Москва)
ИБРАГИМОВ А.И., д.м.н., проф. (Москва)	ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
ИЛЬИН А.П., д.м.н. (Ульяновск)	ШАМАЛОВ А.Н., д.м.н., проф. (Москва)
КИРСАНОВА Т.В., к.м.н. (Москва)	ШИЛО В.Ю., к.м.н., доц. (Москва)
МАРТЫНОВ А.И., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)	ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
МИЛОСЕРДОВ И.А., к.м.н. (Москва)	ШУТОВ Е.В., д.м.н., проф. (Москва)
	ЯРУСТОВСКИЙ М.Б., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ЕСАЯН А.М., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)	НАСТАУШЕВА Т.Л., д.м.н., проф. (Воронеж)
ВОЛГИНА Г.В., д.м.н., проф. (Москва)	ПРИХОДИНА Л.С., д.м.н., проф. (Москва)
ВОРОНИНА Н.В., д.м.н., проф. (Хабаровск)	СМИРНОВ А.В., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
ГУРЕВИЧ К.Я., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)	ТОМИЛИНА Н.А., д.м.н., проф. (Москва)
ДЕМИН А.А., д.м.н., проф. (Новосибирск)	ТУГАНБЕКОВА С.К., д.м.н., проф. (Астана, Казахстан)
ДРАПКИНА О.М., д.м.н., проф. (Москва)	ФАЗЛЫЕВА Р.М., д.м.н., проф. (Уфа)
КОЗЛОВСКАЯ Л.В., д.м.н., проф. (Москва)	ЧИХЛАДЗЕ Н.М., д.м.н., проф. (Москва)
КУТЫРИНА И.М., д.м.н., проф. (Москва)	ШИЛОВ Е.М., д.м.н., проф. (Москва)
ЛОПАТИН Ю.М., д.м.н., проф. (Волгоград)	ШУТОВ А.М., д.м.н., проф. (Ульяновск)
МЕДВЕДЕВА И.В., д.м.н., проф. (Тюмень)	
МОЙСЮК Я.Г., д.м.н., проф. (Москва)	

ИМПАКТ фактор 0,711

Журнал входит в базы данных EBSCO

Журнал «Клиническая нефрология» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

C L I N I C A L NEPHROLOGY

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

1 (T. 14)/2022

«CLINICAL NEPHROLOGY»
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

JOURNAL FOUNDER:
OOO «Bionika Media Innovations»
Registered by the Federal Service
for Supervision of Communications,
Information Technology, and Mass Media
(Roskomnadzor)
ИП № ФЦ77-59437 от 22.09.14

CHAIRMAN OF THE BOARD OF DIRECTORS:
Kraivskaya I.G.

DIRECTOR GENERAL: Goryainova O.O.

PUBLISHER
OOO Bionika Media
www.bionika-media.ru



EDITORIAL AND FOUNDER ADDRESS:
117420 Moscow, Obruchev str., 30/1, bldg 2
Tel.: 8 (495) 786-25-57
E-mail: en@bionika-media.ru
Coordinator: Polyakova E.V.
Science Editor: Sokolov V.I.
Corrector: Andreeva L.Yu.

ART DIRECTOR: Larin A.I.
Department of Design and Layout: Grigorieva M.N.

ADVERTISEMENT PLACEMENT:
OOO Bionika Media
Tel.: 8 (495) 786-25-57
Head of the Department of Advertising in the Medical Press:
Divicheva N.I.

SUBSCRIPTION AND DISTRIBUTION:
Tel.: (495) 786-25-41
E-mail: subscriptions@bionika-media.ru

www.nephrologyjournal.ru

Price is free
The format is 60×90 1/8. Conventional printed sheet 7.75
Printed in "Aldes", 107023, Moscow,
Elektrozavodskaya St., 21.
The circulation is 5,000 copies.
Issue was signed on 2.03.2022
Released on 10.03.2022.

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form from the "Clinical Nephrology" journal is allowed only with the written permission of the OOO Bionika Media publisher.

ISSN 2075-3594



9 772075 359772 >

Supported by

METROPOLITAN ASSOCIATION OF NEPHROLOGISTS,
SCIENTIFIC SOCIETY OF NEPHROLOGISTS OF RUSSIA,
RUSSIAN MEDICAL SOCIETY FOR ARTERIAL HYPERTENSION,
CREATIVE ASSOCIATION OF PEDIATRIC NEPHROLOGISTS

OFFICIAL BULLETIN OF THE SPECIALIZED COMMISSION OF THE EXPERT COUNCIL
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

CHIEF EDITOR

O.N. KOTENKO, Cand. Sci. (Med.) (Moscow)

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

V.V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS (Moscow)
G.P. ARUTYUNOV, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member
of the RAS (Moscow)

EDITORIAL BOARD

ALYAEV Yu.G., Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS (Moscow)	MOISEEV S.V., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)
ARTYUKHINA L.YU., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)	NATOCHIN Yu.V., Dr. Sci. (Biol.), Prof., Acad. of the RAS (St. Petersburg)
BATYUSHIN M.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Rostov-on-Don)	NEDOGODA S.V., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Volgograd)
BELEVSKY A.S., Dr. Sci. (Med.) (Moscow)	PETROSYAN E.K., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
BOYTSOV S.A., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	PINCHUK A.V., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. (Moscow)
BORISOV I.A., Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS (Moscow)	POTESHKINA N.G., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
BRUNORI D. (Italy)	PROTSENKO D.N., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. (Moscow)
VARSHAVSKY V.A., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	REBROV A.P., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Saratov)
GORITZ H. (Spain)	STOLYAREVICH E.S., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
DLIN V.V., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	TERENTYEV V.P., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Rostov-on-Don)
DGBRONRAVOV V.A., Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg)	TEPLAN V. (Czech Republic)
ERMOLENKO V.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	TSYGIN A.N., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
ZAKHAROVA E.V., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. (Moscow)	FROLOVA N.F., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)
ZELTYN-ABRAMOV E.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	CHAZOVA I.E., Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS (Moscow)
IBRAGIMOV A.I., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	SHAMALOV A.N., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
ILYIN A.P., Dr. Sci. (Med.) (Ulyanovsk)	SHILOV V.Yu., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. (Moscow)
KIRSANOVA T.V., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)	SHESTAKOVA M.V., Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the RAS (Moscow)
MARTYNOV A.I., Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS (Moscow)	SHUTOV E.V., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
MILOSERDOV I.A., Cand. Sci. (Med.) (Moscow)	YARUSTOVSKY M.B., Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the RAS (Moscow)
MIKHAILOVA N.A., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. (Moscow)	

EDITORIAL COUNCIL

ESAYAN A.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg)	MOYSYUK Y.G., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
VOLGINA G.V., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	NASTAUSHEVA T.L., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Voronezh)
VORONINA N.V., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Khabarovsk)	PRIKHODINA L.S., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
GUREVICH K.Yu., Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg)	SMIRNOV A.V., Dr. Sci. (Med.), Prof. (St. Petersburg)
DEMID A.A., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Novosibirsk)	TOMILINA N.A., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
DRAPKINA O.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	TUGANBEKOVA S.K., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Astana, Kazakhstan)
KOZLOVSKAYA L.V., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	FAZLYEVA R.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Ufa)
KUTYRINA I.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)	CHIKHLADZE N.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
LOPATIN Yu.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Volgograd)	SHILOV E.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Moscow)
MEDVEDEVA I.V., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Tyumen)	SHUTOV A.M., Dr. Sci. (Med.), Prof. (Ulyanovsk)

IMPACT factor 0.711

The journal is part of the EBSCO database

The Clinical Nephrology journal is included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals and Publications in which main scientific results of dissertations for Doctor of Sciences and Candidate of Sciences degrees should be published

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



В очередном номере нашего журнала мы представляем отчет о развитии заместительной почечной терапии в период с 2017 по 2021 г. в Российской Федерации. Отчет подготовлен Президиумом Профильной комиссии по нефрологии Экспертного совета Минздрава России, тем самым мы продолжаем ежегодную серию публикаций в нашем журнале о состоянии нефрологической службы Российской Федерации.

Действительно значение официального реестра состояния заместительной почечной терапии в масштабах страны трудно переоценить. С точки зрения общественного здравоохранения реестры почечной недостаточности необходимы для количественной оценки бремени хронической почечной недостаточности, таким образом информируя организаторов здравоохранения о различной степени целесообразности в разработке профилактической стратегии и планировании инфраструктуры нефрологической службы как регионального здравоохранения, так и нашей страны в целом. Кроме того, реестры почечной недостаточности позволяют клиницистам и организациям, занимающимся управлением регионального здравоохранения, проводить аудит моделей практики и оценивать качество нефрологической помощи, поддерживая сравнительный анализ в разных юрисдикциях и одновременно регулирующий надзор. Официальный Реестр почечной недостаточности может и должен использоваться как для поддержки эпидемиологических исследований, так и для изучения экономики нефрологической помощи в различных регионах нашей страны. Такие исследования могут быть основой для генерирования гипотез, формирования будущих интервенционных испытаний. Сила исследований на основе национального официального реестра заключается в том, что она предоставляет возможность изучать популяционные когорты в реальных условиях с продолжным наблюдением, преодолением некоторых ограничений отчетов из одного центра и рандомизированных контролируемых исследований.

На наш взгляд, здравоохранение нашей страны чрезвычайно нуждается в расширении научных исследований в области нефрологии, а именно в широком участии в этой работе нефрологов всех регионов страны. На страницах нашего журнала Вы, уважаемый читатель, сможете ознакомиться с научными статьями из различных регионов России. И, конечно, мы надеемся, что число таких научных работ будет постоянно увеличиваться.

Представленный вашему вниманию наш очередной номер журнала подготовлен к ежегодному Всемирному Дню почки, который своим девизом (**Здоровые почки для всех — расширить знания и умения для улучшения качества помощи**) призывает всех практикующих нефрологов к систематическому анализу своей деятельности и к активному участию в научной жизни нефрологического сообщества нашей страны ради обеспечения достойного качества жизни пациентам с патологией почек.

Главный редактор
Олег Николаевич Котенко

ПРОФИЛЬНАЯ КОМИССИЯ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ ПО НЕФРОЛОГИИ

Шилов Е.М., Шилова М.М.,
Румянцева Е.И., Есаян А.М., Котенко О.Н.

Состояние нефрологической службы в Российской
Федерации: заместительная почечная терапия в период
с 2017 по 2021 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Дымков И.Н., Перлина А.Д., Терентьев А.В.,
Прокopenko Е.И., Куликов П.А., Перлин Д.В.

COVID-19 и вирус-ассоциированные кожные
заболевания у реципиентов ренальных трансплантатов

Ринд А.А., Есаян А.М., Зарайский М.И.

Микро-РНК и показатели минерального обмена
у диализных пациентов

Михайлова Л.В., Шупина М.И.,

Сафонова В.С., Бутова В.В., Шеремет В.В.

Функциональное состояние почек и альбуминурия у лиц
с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А.,

Фомин В.В., Юсупова Г.С., Юсупов Ф.А.

Клиническое значение эритроцитарных индексов
при хроническом гломерулонефрите

Чой Е.Д.

Хроническая болезнь почек: неинвазивная диагностика
хронической почечной недостаточности методом
монокромного анализа наночастиц

Барinov Э.Ф., Малинин Ю.Ю., Григорян Х.В.

Могут ли аденозиновые A2A-рецепторы быть мишенью
литокинетической терапии при нефролитиазе?

Тишкина С.В., Михайлова Н.А.,

Керцев А.М., Тишкина А.В., Пушкина А.В., Дерина Е.А.

Коррекция диетой нарушений нутриционного статуса
у больных на программном гемодиализе
с сахарным диабетом 2 типа и без него

Григорьева Е.В., Волошинова Е.В.,

Толмазова О.Н., Шестеркина Ю.В., Хоркина И.Ю.

Диализзависимое острое почечное повреждение
в многопрофильном стационаре: ретроспективный анализ
детальных исходов

PROFILE COMMISSION OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA ON NEPHROLOGY

Shilov E.M., Shilova M.M., Rumyantseva E.I.,
Yesayan A.M., Kotenko O.N.

The state of the nephrological service in the Russian
Federation: renal replacement therapy in the period
from 2017 to 2021

ORIGINAL PAPER

Dymkov I.N., Perlina A.D., Terentiev I.V.,
Prokopenko E.I., Kulikov P.A., Perlin D.V.

COVID-19 and viral dermal diseases in patients
after renal transplantation

Rind A.R., Essayan A.M., Zaraiski M.I.

miRNAs and indicators of mineral metabolism
in the population of dialysis patients

Mikhailova L.V., Shupina M.I., Safonova V.S.,

Butova V.V., Sheremet V.V.

The functional state of the kidneys and albuminuria
in individuals with cardiovascular risk factors

Murkamirov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V.,

Yusupova G.S., Yusupov F.A.

Clinical value of erythrocytary indices
in chronic glomerulonephritis

Choi E.G.

Chronic Kidney Disease: Non-invasive Diagnosis
of Chronic Renal Failure by Monochrome Nanoparticle
Analysis

Barinov E.F., Malinin Y.Yu., Grigoryan Kh. V.

Can adenosine A2A-receptors be a target
for litokinetic therapy in nephrolithiasis?

Tishkina S.V., Mikhailova N.A., Kartsev A.M.,

Tishkina A.V., Pushkina A.V., Derinova E.A.

Correction of nutritional status violations by a diet
in patients on maintenance hemodialysis with and without
diabetes type 2

Grigoryeva E.V., Voloshinova E.V., Tolmazova O.N.,

Shesterkina J.V., Horkina I.Y.

Dialysis-dependent acute kidney injury
in a multidisciplinary hospital:
a retrospective analysis of fatal outcomes

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Волгина Г.В.
Кальцимиметики в лечении
вторичного гиперпаратиреоза у диализных пациентов:
сравнение эффективности и безопасности
цинакальцета и этелкальцетида

Михайлова Э.Д., Матвеев М.Д.
Кардиоренальный синдром при перегрузке железом:
возможности нефропротекции

ЛЕКЦИЯ

Малиновский А.В.
Незаменимые аминокислоты и их α -кето- и
гидроксипроаналог в диете больных уремии
(биохимический аспект)

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Моргошья Т.Ш., Турабова Н.М., Калашникова В.Д.
Жизнь и научное мировоззрение Сергея Петровича
Боткина (1832–1889) — классика отечественной
медицины, выдающегося ученого, учителя и клинициста.
К 190-летию со дня рождения

НЕКРОЛОГ

Памяти Ореховой Галины Александровны
(01.01.1952–07.01. 2022)

LITERATURE REVIEWS

Volgina G.V.
Calcimimetics in the treatment of secondary hyperparathyroidism
in dialysis patients: comparison of the efficacy and safety
of cinacalcet and etelcalcetide

Mikhailova Z.D., Matveev M.D.
Cardiorenal syndrome with iron overload: possibilities of
nephroprotection

LECTURE

Malinovsky A.V.
Essential amino acids and their α -keto-
and hydroxy analogues in the diet of uremic patients
(biochemical aspect)

PAGES OF HISTORY

Morgoshiya T.Sh., Turabova N.M., Kalashnikova V.D. The life
and scientific outlook of Sergey P. Botkin (1832–1889),
a classic of Russian medicine, an outstanding scientist,
teacher and clinical physician. To the 190th anniversary
of his birth

OBITUARY

In memory of Galina Alexandrovna Orekhova (01.01.1952–
07.01. 2022)

© Коллектив авторов, 2022

СОСТОЯНИЕ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРИОД С 2017 ПО 2021 Г.

Данный отчет представлен от имени Президиума Профильной комиссии по нефрологии Экспертного совета Минздрава России* и продолжает ежегодную серию публикаций о состоянии нефрологической службы Российской Федерации.

* Е.М. Шилов (Председатель ПК), М.М. Батюшин (СКФО), А.Ю. Бевзенко (ДФО), Н.В. Вещелова (Севастополь), А.М. Есаян (СЗФО), А.Н. Бельских (СПб.), О.Н. Котенко (Москва, ЦФО), Г.М. Орлова (СФО), Н.Ю. Петрова (ПФО), М.Е. Стапенко (ЮФО), А.Г. Столяр (УФО), М.М. Шилова (секретарь ПК).

Е.М. Шилов¹, М.М. Шилова², Е.И. Румянцева^{1,3,4}, А.М. Есаян⁵, О.Н. Котенко⁶

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет); Москва, Россия

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Москва, Россия

³ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, Москва, Россия

⁴Центр финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института, Москва, Россия

⁵ФГАУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»; Санкт-Петербург, Россия

⁶Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ, Москва, Россия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шилов Е.М., Шилова М.М., Румянцева Е.И., Есаян А.М., Котенко О.Н. Состояние нефрологической службы в Российской Федерации: заместительная почечная терапия в период с 2017 по 2021 г. Клиническая нефрология. 2022; 1:6–15

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.6-15>

© Team of authors, 2022.

STATE OF NEPHROLOGICAL SERVICE IN THE RUSSIAN FEDERATION: RENAL REPLACEMENT THERAPY IN THE PERIOD FROM 2017 TO 2021

THIS REPORT IS PRESENTED ON BEHALF OF THE PRESIDIUM OF THE SPECIALIZED COMMISSION FOR NEPHROLOGY OF THE EXPERT COUNCIL OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA* AND CONTINUES THE ANNUAL SERIES OF PUBLICATIONS ON THE STATE OF THE NEPHROLOGICAL SERVICE OF THE RUSSIAN FEDERATION.

* E.M. Shilov (Chairman of the Specialized Commission), M.M. Batiushin (North Caucasian Federal District), A.Yu. Bevzenko (Far Eastern Federal District), N.V. Veshelova (Sevastopol), A.M. Yesayan (Northwestern Federal District), A.N. Belskikh (St. Petersburg), O.N. Kotenko (Moscow, Central Federal District), G.M. Orlova (Siberian Federal District), N.Yu. Petrova (Volga Federal District), M.E. Statsenko (Southern Federal District), A.G. Stolyar (Ural Federal District), M.M. Shilova (Secretary of the SC).

E.M. SHILOV¹, M.M. SHILOVA², E.I. RUMYANTSEVA^{1,3,4}, A.M. YESAYAN⁵, O.N. KOTENKO⁶

¹SECHENOV UNIVERSITY, MOSCOW, RUSSIA

²PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY, MOSCOW, RUSSIA

³CENTER FOR EXPERTISE AND QUALITY CONTROL OF MEDICAL CARE, MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION, MOSCOW, RUSSIA

⁴HEALTH FINANCE CENTER OF THE RESEARCH FINANCIAL INSTITUTE, MOSCOW, RUSSIA

⁵PAVLOV UNIVERSITY, SAINT-PETERSBURG, RUSSIA

⁶MOSCOW CITY SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER FOR NEPHROLOGY AND TRANSPLANTED KIDNEY PATHOLOGY, CITY CLINICAL HOSPITAL № 52 OF THE MOSCOW HEALTHCARE DEPARTMENT, MOSCOW, RUSSIA

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.
Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Shilov E.M., Shilova M.M., Rumyantseva E.I., Yesayan A.M., Kotenko O.N. State of nephrological service in the Russian Federation: renal replacement therapy in the period from 2017 to 2021. Clinical Nephrology. 2022; 1:6–15

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.6-15>

Очередной отчет Президиума Профильной Комиссии (ПК) по нефрологии Минздрава России о состоянии нефрологической службы РФ (раздел «Заместительная почечная терапия») в отличие от предыдущих ежегодных отчетов за 2018 и 2019 гг. [1, 2] содержит данные за два последних года (2020 и 2021) со 100%-ным охватом регионов России, оценивает динамику развития ЗПТ за 5-летний период 2017–2021 гг. и влияние на эти показатели эпидемии COVID-19, что крайне важно для развития государственной политики управления и развития нефрологической службы Российской Федерации.

Система управления нефрологической службой (НС) включает три взаимосвязанных блока проблем (рис. 1): «Статистика», «Нормативная база», «Экономика и финансы», где «Регистры больных ХБП» занимают одно из важных центральных мест [3].

Источники данных и методы анализа. Источником данных за 2020–2021 гг. послужили Интернет: отчеты ГВС о состоянии НС в субъектах Российской Федерации, данных за 2018–2019 гг., опубликованные отчеты Президиума ПК по нефрологии [1, 2] за 2017 г., отчет РДО о состоянии ЗПТ в РФ в 2015–2018 гг. [4]. В результатах приводятся абсолютные числа больных, получающих различные виды ЗПТ (ГД, ПД, АТП), и «обеспеченность» — количество больных на 1 млн населения, находящихся на том или ином виде ЗПТ. Показатели по Российской Федерации взяты из официальной статистики Росстата.



ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ В 2017–2021 ГГ.

Общее число больных на ЗПТ

Табл. 1, рис. 2 и 3 демонстрируют изменение общего числа больных на различных видах ЗПТ в 2017–2021 гг. В 2017–2019 гг. сохранялся начавшийся с 1990-х гг. рост

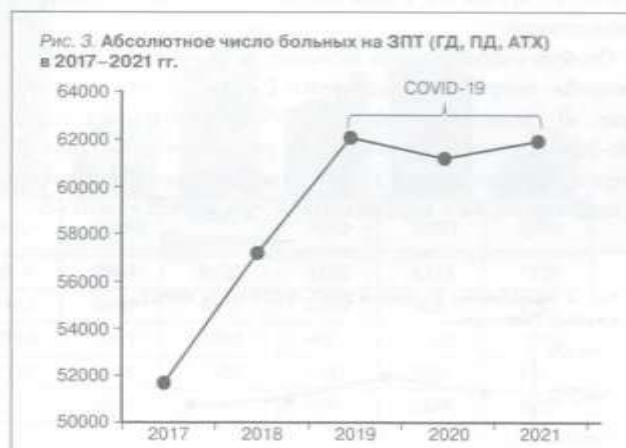
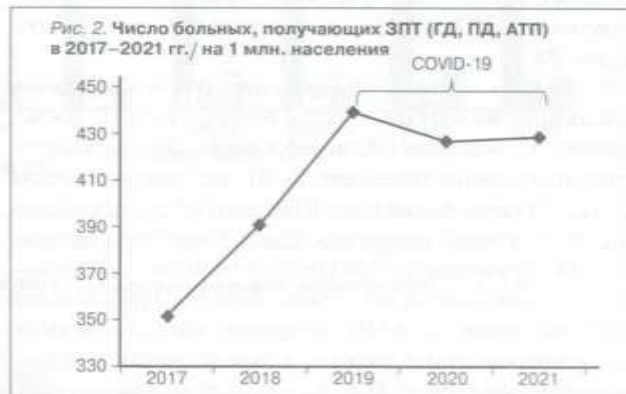


ТАБЛИЦА. СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017–2021 ГГ.

	2017(*)	2018	2019	2020	2021
Общее число пациентов на ЗПТ в пересчете на 1 млн населения	352	391	440	427	429
Общее число пациентов на ЗПТ, абс.	51 654	57 163	62 029	61 195	61 885
Число пациентов на ГД в пересчете на 1 млн населения	272	305	343	340	336
Число пациентов на ГД, абс.	39 938	44 587	48 468	48 727	48 303
Число пациентов на ПД в пересчете на 1 млн населения	16,4	19,5	18	15	15
Число пациентов на ПД, абс.	2 405	2 858	2 522	2 200	2 148
Число пациентов с АТП в пересчете на 1 млн населения	63,4	66,5	79	72	78
Число пациентов с АТП, абс.	9 311	9 718	11 039	10 268	11 434
Наличие ПД (число субъектов)	нд	нд	58	66	63
Возможность проведения трансплантации почки (число субъектов)	нд	нд	31	34	35
Наличие нефрологического центра (число субъектов)	нд	нд	20	28	26
Общее число диализных центров	532	571	719	972	942
Число нефрологических коек на 100 тыс населения	нд	нд	3,1	3,3	3,1

(*) Данные отчета РДО 2014–2018 гг. [4], нд — нет данных.

числа больных, получающих ЗПТ, в среднем на 9–10% в год [4], с максимальным числом 62 029 (440 на 1 млн населения) в 2019 г. В 2020 г. с началом эпидемии COVID-19, сопровождавшейся высокой заболеваемостью и смертностью больных на ЗПТ [5], число больных снизилось до 61 195 (427 на 1 млн населения) и в 2021 г. сохраняется на том же уровне — 61 885 (429 человек на 1 млн населения) без тенденции к восстановлению роста в большинстве ФО Российской Федерации (рис. 3, 8). Общее число больных, получивших ЗПТ в 2021 г. в субъектах РФ, представлено на рис. 10.

Результаты первого общероссийского исследования эпидемиологии COVID-19 среди больных на ЗПТ, проведенного Президиумом ПК по нефрологии [5], подтвердили главные мировые тенденции [6–8]: распространенность COVID-19 среди больных на ЗПТ почти в 7 раз превышает показатель в общей популяции страны. Смертность больных на ЗПТ, связанная с COVID-19, 15-кратно превышающая общепопуляционную, ставит больных терминальной ХБП (на диализе и АТП) по уровню смертности выше установленных групп риска — пожилой возраст, диабет, ожирение, гипертония, ХСН, и соответствует уровню смертности от органных и гематологических злокачественных заболеваний.

Особую озабоченность вызывает рост «общей» и «избыточной» смертности населения РФ в период эпидемии (рис. 4), где доля, связанная с COVID-19, составляет только 20–30% [данные Росстата; рис. 5], что, видимо, объясняется перепрофилированием специализированных стационаров в инфекционные с перемещением туда врачей «узких» спе-

циальностей и врачей первичного звена. В итоге снизилась доступность и качество специализированной медицинской помощи с ожидаемым повышением общей смертности населения от основных популяционных заболеваний. Этот фактор помимо самой инфекции COVID-19 играет важную роль в повышении «общей» смертности и сокращении популяции больных, получающих ЗПТ, в 2020–2021 гг.

СТРУКТУРА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Структура заместительной почечной терапии в целом по России за прошедшие 5 лет практически не изменилась (рис. 6); основным видом остается программный ГД (77,3–80%), позитивным — небольшой прирост объема АТП (17–18,5%), и крайне разочаровывает низкий уровень развития ПД с возможной тенденцией к его сокращению (5–3,5%). В федеральных округах наилучшее соотношение видов ЗПТ демонстрирует Москва, где доля больных АТП достигает 45% (соответствует лучшим европейским показателям), и ЦФО — 22%, что объясняется расположением здесь главных центров трансплантации почки (рис. 7). Пока не находит объяснений отсутствие развития в стране метода ПД (возможно, даже сокращение объемов!), хотя Президиум ПК по нефрологии еще в 2020 г. рекомендовал ПД в качестве метода выбора для больных, впервые начинающих ЗПТ в условиях эпидемии COVID-19, как метода, обеспечивающего естественную самоизоляцию и снижение риска инфицирования [5].

Рис. 4. Население России в 2017–2021 гг. (х 1000), данные Росстата

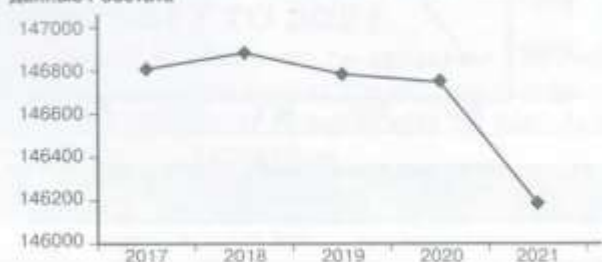


Рис. 5. «Избыточная» смертность населения России в 2017–2021 годах (х 1000) / на 1 млн. населения

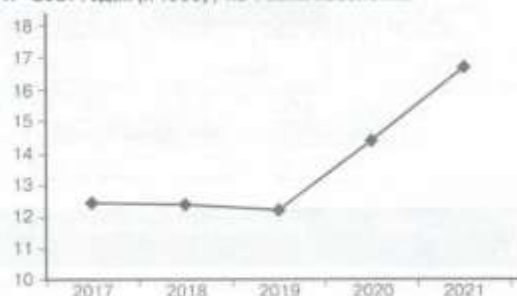


Рис. 6. Доля ГД, ПД и АТП в общей структуре ЗПТ (%) в 2017–2022 гг.

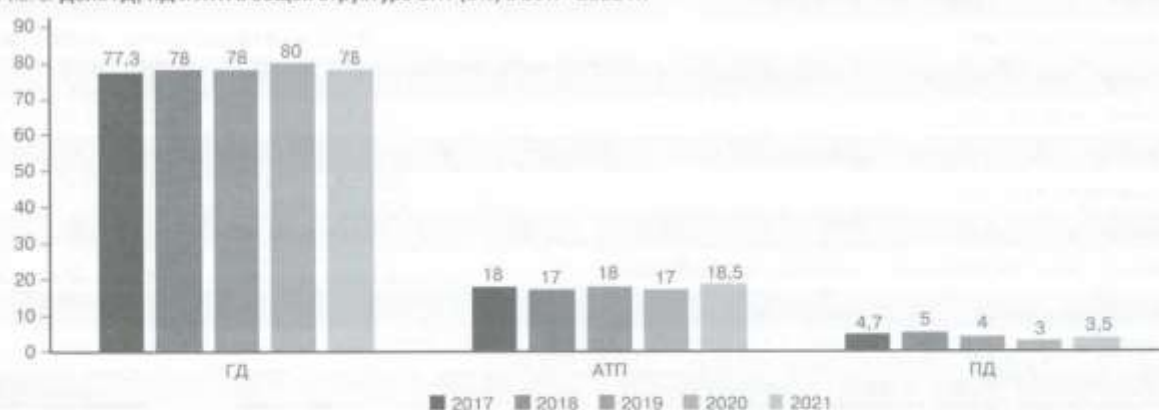


Рис. 7. Структура ЗПТ (%) в ФО и городах федерального значения в 2021 г.

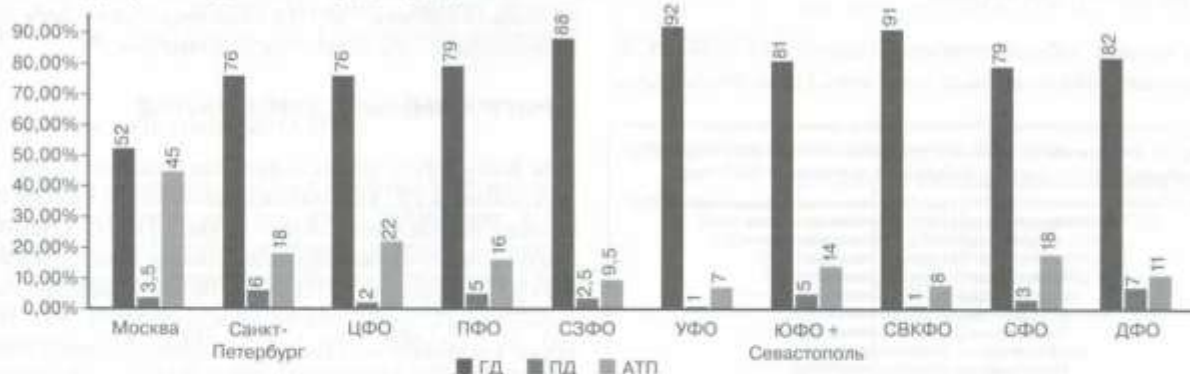


Рис. 8. Общее число больных, получающих ЗПТ (ГД, ПД, АТП), в ФО и городах федерального значения в 2017–2021 гг.

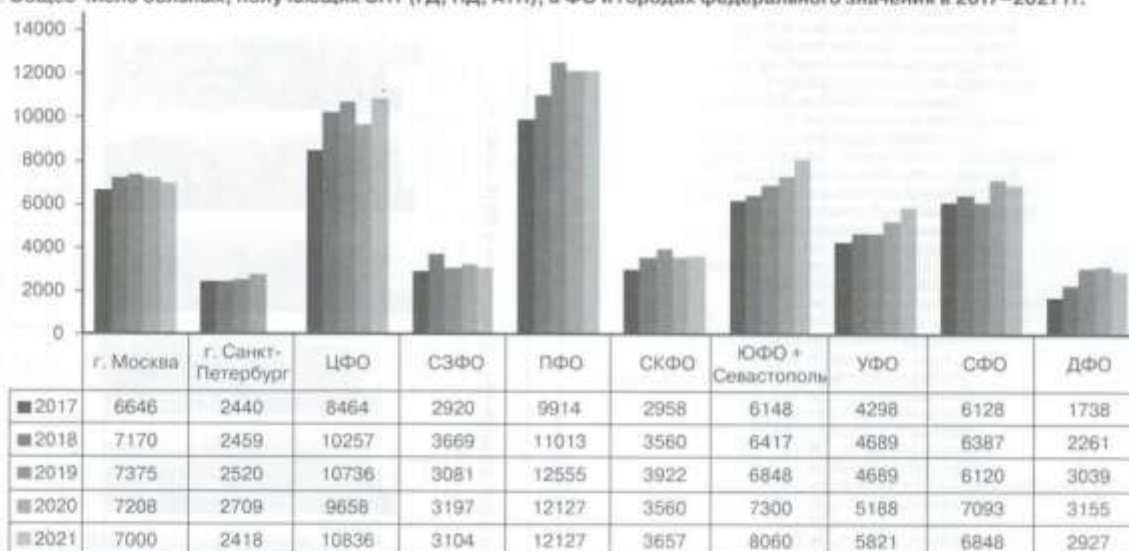
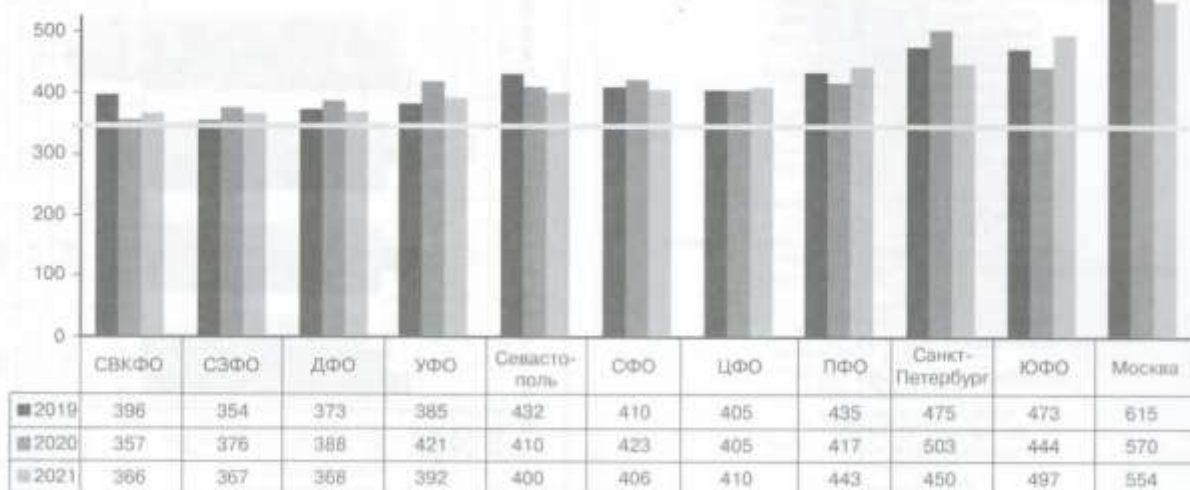


Рис. 9. Число больных, получающих ЗПТ (ГД, ПД, АТП) / на 1 млн. населения, в ФО и городах федерального значения в 2019–2021 гг.



«ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ» ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИЕЙ

По уровню «обеспеченности» (количеству больных на 1 млн населения региона) за последние 3 года обозначилась

Рис. 10. Общее число больных, получающих ЗПТ (ГД, ПД, АТП), в субъектах и городах федерального значения в 2021 году

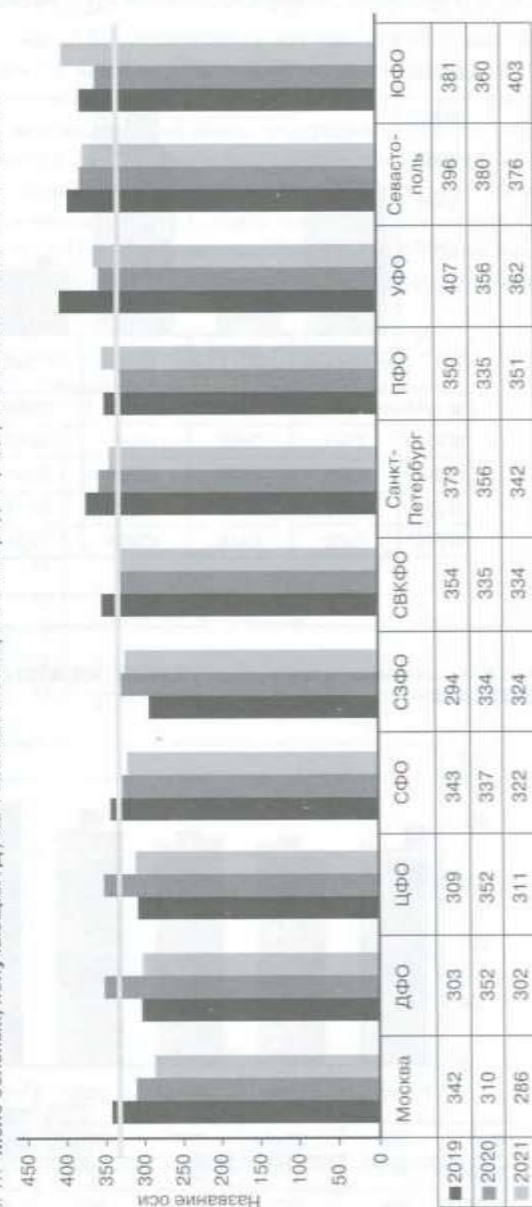


группа лидеров (Москва, С.-Петербург, ЮФО) с числом больных выше среднего уровня 429 чел./млн населения, регионы со средним (ПФО) и ниже среднего уровнем «обеспеченности» — все остальные регионы (рис. 9).

ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

За 2020–2021 гг. убыль популяции больных, получавших программный ГД, наблюдалась повсеместно по всем ФО и городам федерального значения (рис. 11–13). Очевидные причины этого обсуждались выше: прямое влияние эпидемии COVID-19 (больные на ГД имели большую заболеваемость и смертность, чем больные на других видах ЗПТ [5]), а также косвенное последствие эпидемии — существенное перераспределение ресурсов здравоохранения в инфекционные отделения изменение маршрутизации больных, ухудшение контроля за осложнениями терминальной ХБП.

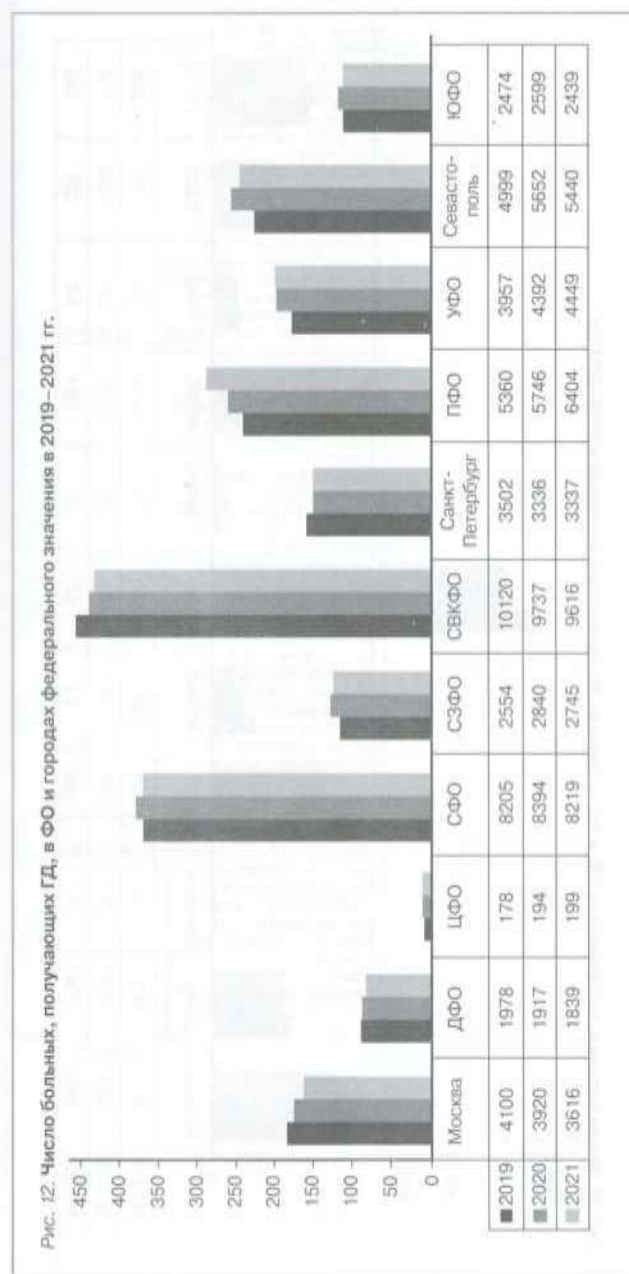
Рис. 11. Число больных, получающих ГД / на 1 млн населения, в ФО и городах федерального значения в 2019–2021 гг.



Исключение составил ЮФО, где, несмотря на высокие показатели смертности, общая популяция больных на начало каждого года продолжала расти, видимо за счет большого числа новых случаев тХБП, связанных с эпидемией COVID-19.

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

Хотя за тот пятилетний период развития ЗПТ методом ПД в целом по стране практически не происходит, четко обозначились две группы регионов: с более высокими показателями «обеспеченности» (числа больных на 1 млн населения – Москва, С.-Петербург, ПФО, ДФО, ЮФО) и низкими – СКФО, УФО, СФО, СЗФО, ЦФО (рис. 14–16). Обращившая на себя внимание тенденция к снижению доли больных на ПД с 5 до 3,5% в период эпидемии COVID-19 (рис. 6), вероятно, объясняется результатами эпидемио-



логического исследования больных, получавших ЗПТ в 2020 г. [2], неожиданно показавшими высокую смертность больных на ПД, несмотря на более низкую, чем на ГД, заболеваемость [5].

Рис. 13. Число больных, получающих ГД, в субъектах и городах федерального значения в 2021 году



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК

АТП стабильно набирала темпы, занимая второе место в структуре ЗПТ (17–18,5%). По «обеспеченности» на 1 млн населения: с большим отрывом лидирует Москва, средние показатели в С.-Петербурге, ЦФО, СФО, ЮФО, ПФО, меньше всего больных АТП в УФО, СКФО, СЗФО и ДФО (рис. 17–19). Увеличение доли больных АТП среди всех больных на ЗПТ в период эпидемии COVID-19 можно, в частности, объяснить их меньшей заболеваемостью и смертностью по сравнению с больными, получавшими ГД и ПД [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный отчет — первая попытка Профильной комиссии по нефрологии приблизиться к созданию постоянного регистра нефрологической службы, на первом этапе — в части замести-

тельной почечной терапии. Регистры ХБП играют ключевую роль в развитии инфраструктуры здравоохранения, планировании, сравнительном анализе, контроле качества, выработке гипотез и проведении реальных клинических испытаний. С точки зрения общественного здравоохранения регистры ХБП служат для количественной оценки бремени болезни, тем самым требуя разработки превентивной стратегии сохранения здоровья и планирования инфраструктуры. Дополнительно регистры ХБП позволяют клиницистам и органам управления здравоохранением проводить аудит моделей практики и оценку качества обслуживания, поддерживать сравнительный анализ в разных юрисдикциях и нормативный надзор. Регистры ХБП все чаще используют для поддержки эпидемиологических исследований (показателей здоровья) и исследование экономики здравоохранения [3]. Накопленный 5-летний опыт формирует базу для создания постоянно действующего государственного регистра больных, находящихся на ЗПТ, в дальнейшем — регистра НС РФ в целом.

Рис. 14. Число больных, получающих ПД, на 1 млн населения, в ФО и городах федерального значения в 2019–2021 гг.

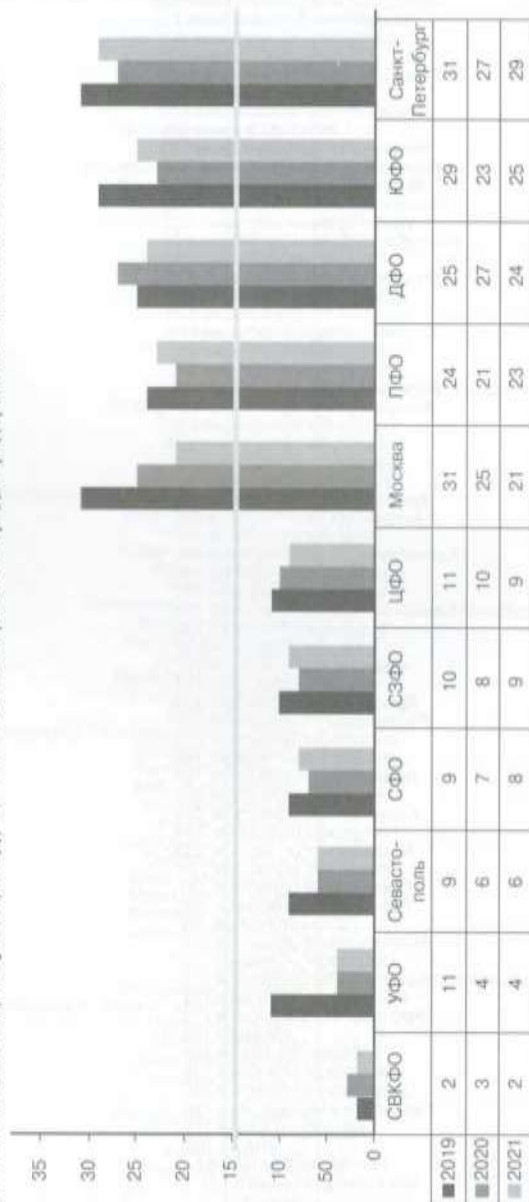


Рис. 15. Число больных, получающих ПД, в ФО и городах федерального значения в 2019–2021 гг.

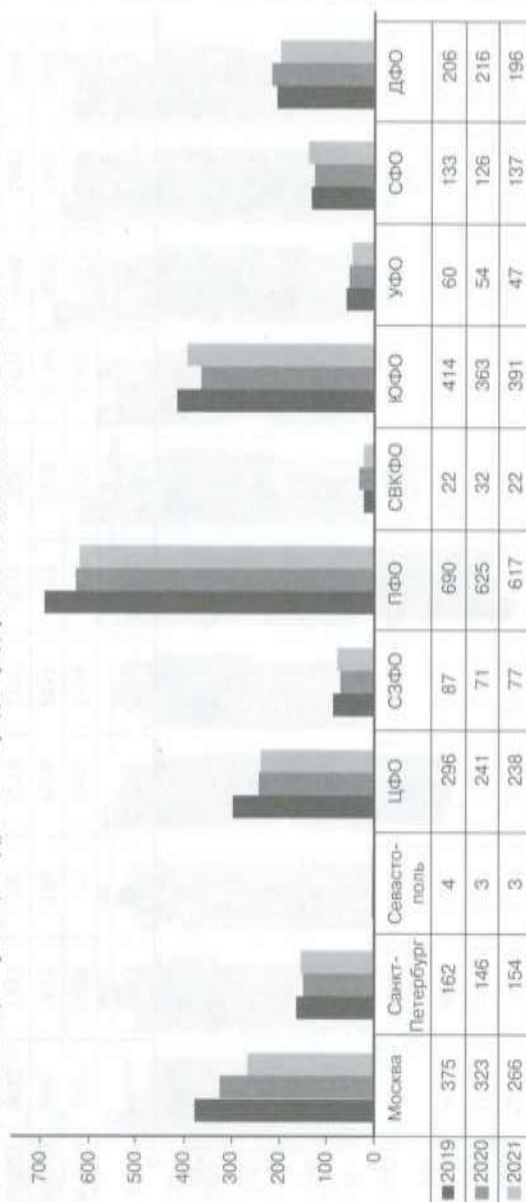


Рис. 16. Число больных, получающих ПД, в субъектах и городах федерального значения в 2021 году

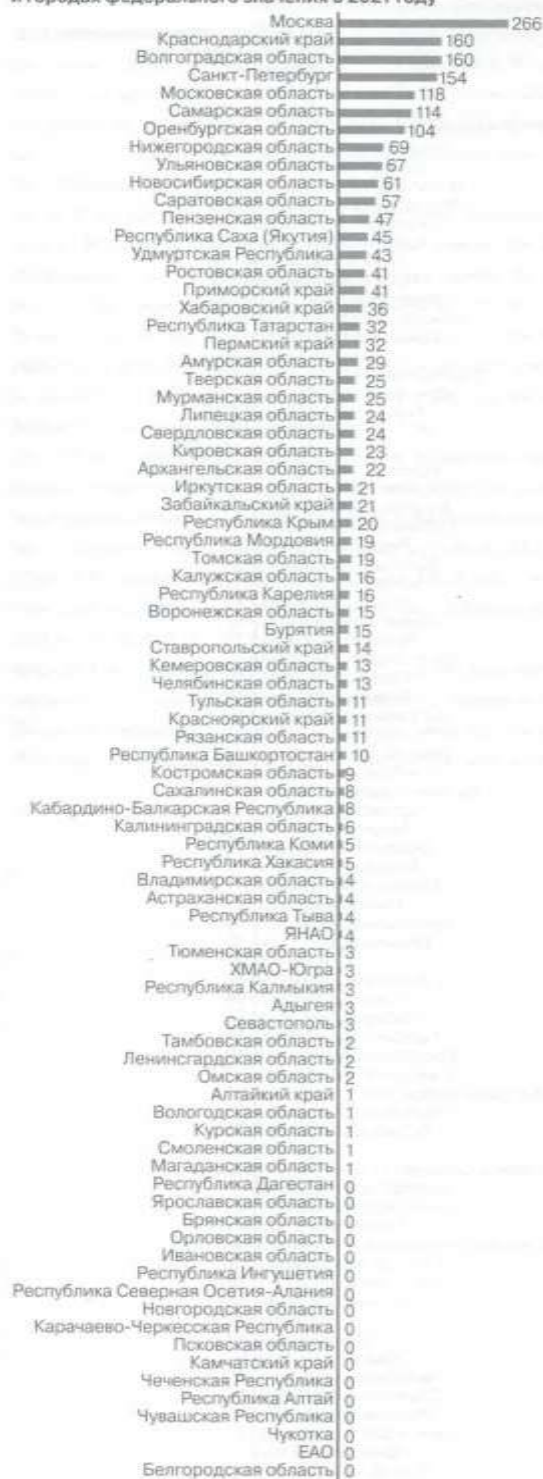


Рис. 17. Число больных, имеющих АТП / на 1 млн населения, в ФО и городах федерального значения в 2019–2021 гг.

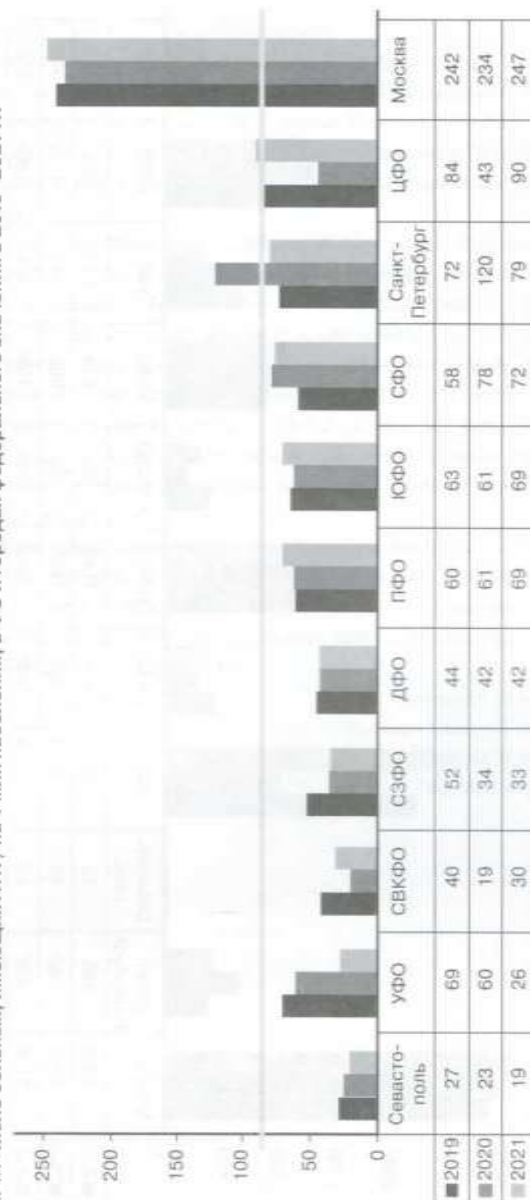


Рис. 18. Число больных, имеющих АТП, в ФО и городах федерального значения в 2019–2021 гг.

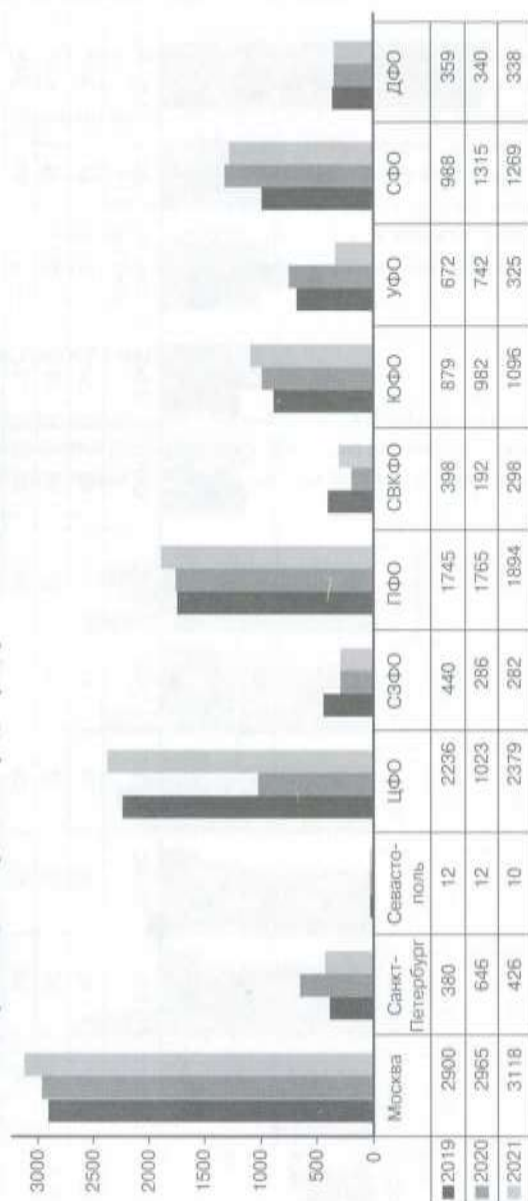
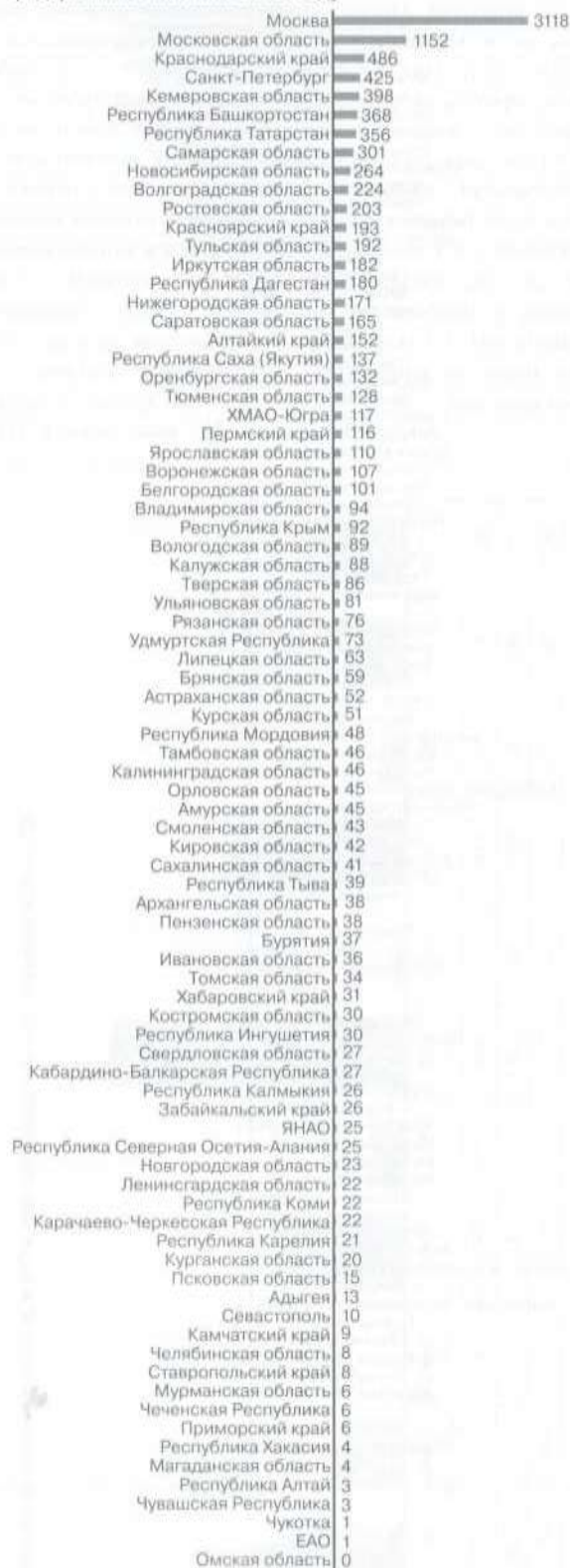


Рис. 19. Число больных, имеющих АТП, в субъектах и городах федерального значения в 2021 году



ЛИТЕРАТУРА

1. Шилов Е.М., Котенко О.Н., Шилова М.М. и соавт. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в Российской Федерации в период с 2015 по 2019 г. Клиническая нефрология. 2020;1:6–14. [Shilov E.M., Kotenko O.N., Shilova M.M. et al. State of the nephrological service: renal replacement therapy in the Russian Federation from 2015 to 2019. *Clinical nephrology*. 2020;1:6–14 (In Russ.).]
2. Шилов Е.М., Котенко О.Н., Шилова М.М. и соавт. Нефрологическая служба Российской Федерации в 2019–2020 г.: отчет Президиума Профильной комиссии по нефрологии Экспертного Совета Минздрава России. Клиническая нефрология. 2020;4:5–14. [Shilov E.M., Kotenko O.N., Shilova M.M., et al. Nephrological service of the Russian Federation in 2019–2020: report of the presidium of the specialized commission on nephrology of the expert council of the ministry of health of the Russian Federation. *Clinical nephrology*. 2020;4:5–14 (In Russ.).]
3. Шилов Е.М., Есаян А.М., Шилова М.М. и соавт. Возможная структура стадий хронической болезни почек в Российской Федерации (консенсус членов рабочей группы по подготовке медико-экономического стандарта «хроническая болезнь почек»). Клиническая нефрология. 2021;4:6–7. [Shilov E.M., Yesayan A.M., Shilova M.M., Kotenko O.N. Possible structure of stages of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Clinical nephrology*. 2021;4:6–7. (In Russ.).]
4. Андрусов А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г. и соавт. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ. 2020; Приложение к Т. 22:1. [Andrusov A.M., Tomilina N.A., Peregudova N.G. et al. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation 2014–2018. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and dialysis*. 2020; Appendix to Vol. 22:1 (In Russ.).]
5. Шилов Е.М., Котенко О.Н., Шилова М.М. и соавт. Эпидемиология COVID-19 у больных, получающих заместительную почечную терапию в Российской Федерации: итоги 2020 г. Клиническая нефрология. 2021;1:5–12. [Shilov E.M., Kotenko O.N., Shilova M.M. et al. Epidemiology of COVID-19 in patients receiving renal replacement therapy in the Russian Federation: results of 2020. *Clinical Nephrology*. 2021;1:5–12 (In Russ.).]
6. Salunke A., Nandy K., Pathak S., Shah J., Kamani M., Kottakota V. et al. Impact of COVID-19 in cancer patients on severity of disease and fatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1431–37.
7. Chronic kidney disease is a key risk / Council and the ERACODA Working Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:87–94. Doi: 10.1093/ndt/gaa314.
8. Gansevoort R.T., Hilbrands L.B. CKD является ключевым фактором риска смертности COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:705–706. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00349-4>.

Поступила 25.02.2022

Принята в печать 28.02.2022

Received 25.02.2022

Accepted 28.02.2022

© Коллектив авторов, 2022

COVID-19 И ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫЕ КОЖНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ С РЕНАЛЬНЫМИ ТРАНСПЛАНТАТАМИ

И.Н. Дымков¹, А.Д. Перлина², А.В. Терентьев¹, Е.И. Прокопенко², П.А. Куликов¹, Д.В. Перлин¹¹ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр», Волжский, Россия²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ. У пациентов после пересадки солидных органов COVID-19 отличается, как правило, более тяжелым течением и нередко сопровождается жизненно опасными осложнениями. Выявление дополнительных факторов, определяющих риск развития новой коронавирусной инфекции и тяжесть ее течения, может оказать существенное влияние на определение тактики ведения реципиентов после трансплантации почки.

Цель исследования: установить возможность перекрестной иммунизации между кожными заболеваниями вирусной этиологии и COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. С мая 2020 по февраль 2021 г. обследованы 180 пациентов после трансплантации почки (давность трансплантации от 2 месяцев до 26,5 лет). Пациенты были разделены на две группы: в группу I (68 человек) вошли пациенты, перенесшие подтвержденное заболевание COVID-19 в средней или тяжелой форме, в группу II (112 человек) — не имевшие в анамнезе клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (не болевшие или перенесшие бессимптомную форму заболевания). В период наблюдения, составивший в среднем 71 (от 2 до 318) месяцев, пациентам в среднем дважды было проведено клинико-лабораторное обследование: осмотр дерматолога и определение антител к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) и SARS-CoV-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У реципиентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значимо ниже, чем у реципиентов, их не имевших, — 30,4 и 50,0% соответственно ($p=0,011$). Частота развития новой коронавирусной инфекции не различалась в группах пациентов с кожными проявлениями, вызванными ВПГ 1-го и 2-го типов и без них. Среди реципиентов, серопозитивных по отношению к ВЭБ, перенесших COVID-19, было значимо меньше по сравнению с серонегативными пациентами — 26,2 и 54,8% соответственно ($p=0,0002$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наличие ВПЧ-ассоциированных кожных проявлений или сывороточных антител к ВЭБ у реципиентов ренальных трансплантатов ассоциируется с меньшей частотой развития среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможности перекрестной иммунизации SARS-CoV-2 с другими инфекциями.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, трансплантация, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна–Барр

Вклад авторов: И.Н. Дымков — концепция и дизайн исследования, написание текста. А.Д. Перлина — анализ результатов, написание текста. А.В. Терентьев — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных. Е.И. Прокопенко, Д.В. Перлин — анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование рукописи. П.А. Куликов — сбор и обработка материалов, статистическая обработка данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дымков И.Н., Перлина А.Д., Терентьев А.В., Прокопенко Е.И., Куликов П.А., Перлин Д.В. COVID-19 и вирус-ассоциированные кожные заболевания у реципиентов ренальных трансплантатов. Клиническая нефрология. 2022; 1: 16–21

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.16-21>

© Team of authors, 2022

COVID-19 AND VIRAL DERMAL DISEASES IN PATIENTS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

I.N. DYMKOV¹, A.D. PERLINA², I.V. TERENTIEV¹, E.I. PROKOPENKO², P.A. KULIKOV¹, D.V. PERLIN¹¹VOLGOGRAD REGIONAL URONEPHROLOGY CENTER, VOLZHSKY, RUSSIA²MOSCOW REGIONAL RESEARCH AND CLINICAL INSTITUTE ("MONIKI"), MOSCOW, RUSSIA

BACKGROUND. COVID-19 IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS IS USUALLY CHARACTERIZED BY MORE SEVERE DISEASE COURSE AND IS OFTEN ASSOCIATED WITH LIFE-THREATENING COMPLICATIONS. IDENTIFICATION OF ADDITIONAL FACTORS THAT MAY AFFECT THE RISK AND SEVERITY OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COULD HAVE A SIGNIFICANT IMPACT ON CHOOSING A MANAGEMENT STRATEGY FOR RENAL GRAFT RECIPIENTS.

AIM. TO EVALUATE THE POSSIBILITY OF CROSS-IMMUNITY BETWEEN SKIN MANIFESTATIONS OF VIRAL ETIOLOGY AND COVID-19.

MATERIAL AND METHODS: FROM MAY 2020 TO FEBRUARY 2021 WE EXAMINED 180 RENAL GRAFT RECIPIENTS WITH A HISTORY OF TRANSPLANTATION FROM 2 MONTHS TO 26.5 YEARS. ALL PATIENTS WERE CATEGORIZED INTO TWO GROUPS: GROUP I, THOSE WHO HAD CONFIRMED MODERATE OR SEVERE COVID-19 DISEASE AND GROUP II, AND THOSE WITHOUT ANY HISTORY OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION (INCLUDING THOSE WITH POTENTIALLY ASYMPTOMATIC DISEASE). DURING THE STUDY PERIOD WHICH LASTED FOR 71 MONTHS ON AVERAGE (RANGE, 2 TO 318 MONTHS), LABORATORY WORKUP WAS PERFORMED IN ALL PATIENTS (ON AVERAGE, TWICE): DERMATOLOGICAL EXAMINATION AND DETECTION OF SERUM ANTIBODIES TO HERPES SIMPLEX VIRUS 1, 2, CYTOMEGALOVIRUS, EPSTEIN-BARR VIRUS, SARS-CoV-2.

RESULTS: IN RECIPIENTS WITH HPV-ASSOCIATED SKIN MANIFESTATIONS, THE INCIDENCE OF COVID-19 WAS SIGNIFICANTLY LOWER THAN IN RECIPIENTS WHO DID NOT HAVE THEM — 30.4 AND 50.0%, RESPECTIVELY ($p=0.011$). THE INCIDENCE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION DID NOT DIFFER IN THE GROUPS OF PATIENTS WITH CUTANEOUS MANIFESTATIONS CAUSED BY HERPES SIMPLEX VIRUSES TYPE 1 AND 2, AND WITHOUT THEM. AMONG RECIPIENTS WITH EPSTEIN-BARR VIRUS SEROPOSITIVITY, THERE WERE SIGNIFICANTLY FEWER CASES OF COVID-19 COMPARED TO SERONEGATIVE PATIENTS — 26.2 AND 54.8%, RESPECTIVELY ($p=0.0002$).

CONCLUSION: HPV-ASSOCIATED DERMAL MANIFESTATIONS OF SERUM EBV-SEROPOSITIVITY IN RENAL GRAFT RECIPIENTS IS ASSOCIATED WITH LOWER INCIDENCE OF MODERATE AND SEVERE COVID-19. FURTHER STUDIES ARE NEEDED TO CONFIRM THE POSSIBILITY OF CROSS-IMMUNITY AGAINST SARS-CoV-2 WITH OTHER INFECTIONS.

KEY WORDS: SARS-COV-2, TRANSPLANTATION, HUMAN PAPILLOMAVIRUS, EPSTEIN-BARR VIRUS

Authors' contributions: I.N. Dymkov – developing the research design, article writing, A.D. Perlina – analysis of the obtained data, article writing, I.V. Terentiev, D.V. Perlin – obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, E.I. Prokopenko – analysis of the obtained data and editing the article, P.A. Kulikov – obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Dymkov I.N., Perlina A.D., Terentiev I.V., Prokopenko E.I., Kulikov P.A., Perlin D.V. COVID-19 and viral dermal diseases in patients after renal transplantation. *Clinical Nephrology*. 2022; 1: 16–21

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.16-21>

ВВЕДЕНИЕ

После пересадки солидных органов COVID-19 у реципиентов, как правило, отличается более тяжелым течением и нередко сопровождается жизненно опасными осложнениями [1, 2]. При этом тяжесть течения может зависеть от особенностей иммуносупрессивной терапии, наличием дополнительных факторов риска и своевременности начала патогенетической терапии.

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции нередко затруднена в связи с тем, что тесты на SARS-CoV-2 rRT-PCR с использованием назофарингеальных мазков зачастую бывают ложноотрицательными из-за некорректного отбора проб или проксимальной миграции основной вирусной нагрузки [3, 4].

Выявление дополнительных факторов, определяющих риск развития и тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, может оказать существенное влияние на определение тактики ведения реципиентов после трансплантации почки.

Целью исследования стала оценка возможного влияния кожных инфекций вирусной этиологии и наличия антител к наиболее распространенным среди реципиентов ренальных трансплантатов вирусным инфекциям на частоту развития и форму клинического течения COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С мая 2020 по февраль 2021 г. были обследованы 180 пациентов после трансплантации почки, срок после операции составил от 2 месяцев до 26,5 лет. Пациенты находились на амбулаторном наблюдении или стационарном лечении в Волгоградском областном уронефрологическом центре и Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского.

Мы определяли антитела к наиболее распространенным вирусам и анализировали клинические проявления этих заболеваний у пациентов после пересадки почки, перенесших среднетяжелую или тяжелую форму COVID-19, и у неболевших реципиентов.

Исследование было наблюдательным ретроспективно-проспективным со средним периодом наблюдения 71 (от 2 до 318) месяц. Критериями включения в анализ служили наличие у

пациента функционирующего ренального трансплантата вне зависимости от возраста, трудовой деятельности и срока после операции, наличие осмотров дерматологом, наличие данных определения в крови антител к вирусам простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), SARS-CoV-2. Критерием исключения был уход пациента из-под наблюдения.

Все пациенты были разделены на две основные группы: группу I (68 пациентов) составили лица, перенесшие подтвержденное заболевание COVID-19 в средней или тяжелой форме, группу II (112 пациентов) — не имевшие в анамнезе клинических проявлений новой коронавирусной инфекции в течение периода наблюдения (табл. 1).

Использовали классификацию COVID-19 по степени тяжести (согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ): легкое течение — Т тела $<38^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле, отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения; среднетяжелое течение — Т тела $>38^{\circ}\text{C}$, частота дыхательных движений (ЧДД) $>22/\text{мин}$, одышка при физических нагрузках, изменения при компьютерной томографии — КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, $\text{SpO}_2 < 95\%$, С-реактивный белок сыворотки крови $>10 \text{ мг/л}$; тяжелое течение — ЧДД $>30/\text{мин}$, $\text{SpO}_2 < 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ мм рт.ст.}$, снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика, изменения в легких при КТ (рентгенографии), лактат артериальной крови $>2 \text{ ммоль/л}$, qSOFA >2 баллов; крайне тяжелое течение — стойкая фебрильная лихорадка, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

Пациентов осматривали два дерматолога (дерматологи на обеих клинических базах; не менее одного осмотра, в среднем 2 раза в период наблюдения) с целью выявления кожных заболеваний вирусной этиологии. Кроме того, все вошедшие в исследование пациенты в течение этого периода в среднем дважды были обследованы на антитела иммуно-

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЦИПИЕНТОВ РЕНАЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

Параметры	Реципиенты, перенесшие COVID-19 (n=68)	Реципиенты без клинических проявлений COVID-19 (n=112)
Возраст, медиана (мин.—макс.), лет	47 (26–66)	50 (20–72)
Пол, м/ж, n (%)	37 (54,4)/31 (45,6)	80 (71,42%)/32 (28,57)
Период после трансплантации, медиана (мин.—макс.), мес.	86 (2–225)	70,5 (15–318)
Основная иммуносупрессивная терапия: такролимус/циклоsporин А, n (%)	52 (76,4)/13 (19,1)	93 (83)/23 (20,53)

глобулина М (IgM) и IgG к ВПГ, вирус папилломы человека (ВПЧ), ЦМВ, ВЭБ, COVID-19. Ig классов М и G к вирусам определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Положительным результатом присутствия антител к инфекциям считали обнаружение хотя бы одного из классов Ig в сыворотке крови.

Все пациенты подписали информированные согласия на обследование (лечение), использование их медицинских данных в обезличенной форме в научных целях.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Company, США). При обработке данных применялся непараметрический статистический метод — χ^2 -критерий Пирсона. Для выборок маленьких размеров применялся точный тест Фишера. Рассчитывали абсолютные и относительные частоты — n (%). Различия считали статически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди заболеваний кожи вирусной этиологии наиболее часто регистрировали проявления ВПГ — у 70 (38,9%) реципиентов, а также ВПЧ-ассоциированные заболевания — 112 (62,2%). Оказалось, что среди пациентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значимо ниже, чем у реципиентов, их не имевших, — 30,4 и 50% соответственно ($p = 0,011$, табл. 2).

Не было выявлено различий в частоте коронавирусной инфекции с клиническими проявлениями в зависимости от наличия себорейного кератоза (рис. 1) и бородавок раз-

личной локализации (рис. 2), однако в группе пациентов с папилломами COVID-19 развивался реже — в 28,3% случаев по сравнению с 47,7% у реципиентов без папиллом ($p = 0,009$). По локализации папилломы распределялись в общей когорте

Рис. 1. Себорейный кератоз на коже шеи



ТАБЛИЦА 2. Частота COVID-19 у РЕЦИПИЕНТОВ РЕНАЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Кожные проявления, локализация	Частота COVID-19		P
	кожные проявления обнаружены (%)	кожные проявления отсутствуют (%)	
ВПЧ-ассоциированные проявления:	34/112 (30,4)	34/68 (50,0)	0,011
Папилломы:	26/92 (28,3)	42/88 (47,7)	0,009
голова, шея	10/46 (21,7)	58/134 (43,3)	0,013
туловище	9/26 (34,6)	59/154 (38,3)	0,828
верхние конечности	7/17 (41,2)	61/163 (37,4)	0,796
нижние конечности	0/3 (0,0)	68/177 (38,4)	0,291
Себорейный кератоз:	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
голова, шея	3/5 (60,0)	65/175 (37,1)	0,368
туловище	2/5 (40,0)	66/175 (37,7)	1
верхние конечности	1/2 (50,0)	67/178 (37,6)	1
нижние конечности	0/1 (0,0)	68/179 (38,0)	1
Бородавки:	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
голова, шея	0/0 (-)	68/180 (37,8)	1
туловище	0/0 (-)	68/180 (37,8)	1
верхние конечности	3/7 (42,9)	65/173 (37,6)	1
нижние конечности	2/4 (50,0)	66/176 (37,5)	0,634
Вызванные ВПГ 1-го, 2-го типов:	29/70 (41,4)	39/110 (35,5)	0,435
лабиальный герпес	29/57 (50,9)	39/123 (31,7)	0,020
генитальный герпес	5/10 (50,0)	63/170 (37,1)	0,507
герпес кожи и слизистых оболочек	3/4 (75,0)	65/176 (36,9)	0,152

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА COVID-19 У РЕЦИПИЕНТОВ РЕНАЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИТЕЛ К НЕКОТОРЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ВИРУСНЫМ ИНФЕКЦИЯМ

Вирусные инфекции	Частота COVID-19		p
	иммуноглобулины М и/или G обнаружены (%)	иммуноглобулины М и G отсутствуют (%)	
ВПГ 1-го, 2-го типов	15/37 (40,5)	53/143 (37,1)	0,707
ЦМВ	35/90 (38,9)	33/90 (36,7)	0,878
ВЭБ	28/107 (26,2)	40/73 (54,8)	0,0002
SARS-CoV-2	62/77 (80,5)	6/103 (5,8)	<0,0001

Рис. 2. Бородавка на коже ладони



Рис. 3. Папилломы на коже шеи



пациентов следующим образом (рис. 3): в области головы и шеи — у 46 (25,5%) из 180 реципиентов, на коже туловища — у 26 (14,4%), верхних конечностей — у 17 (9,4%), нижних конечностей — у 3 (1,7%).

Частота развития коронавирусной инфекции не различалась в группах пациентов с кожными проявлениями, вызванными ВПГ 1-го и 2-го типов, и без них (табл. 2), однако в группе пациентов хотя бы с одним эпизодом лабиального герпеса частота перенесенной коронавирусной инфекции с клиническими проявлениями была выше.

Далее проведен анализ частоты COVID-19 в зависимости от наличия антител (IgM и IgG) в сыворотке крови к наиболее распространенным среди реципиентов ренальных трансплантатов вирусам (табл. 3).

Не было выявлено значимых различий в частоте перенесенного COVID-19 в зависимости от присутствия антител к ВПГ и ЦМВ, но среди реципиентов, серопозитивных по отношению к ВЭБ и перенесших COVID-19, было значительно меньше по сравнению с серонегативными пациентами — 26,2 и 54,8% соответственно ($p=0,0002$).

Связь наличия антител к SARS-CoV-2 и факта перенесенного COVID-19 закономерна, однако при этом получилось, что у 6 переболевших пациентов антитела не выработались,

15 пациентов группы, не болевших фактически бессимптомно, перенесли COVID-19. Мы выделили этих 15 пациентов в отдельную подгруппу и посмотрели у них распределение исследуемых признаков. Клинические проявления простой герпетической инфекции отметили у 2 (13,3%) пациентов, у 1 (6,6%) из них обнаружены антитела к ВПГ-1, -2. У значительной части (10 [66,6%] из 15 пациентов) выявлены ВПЧ-ассоциированные заболевания: папилломы — у 7 (46,6%), себорейный кератоз — у 2 (13,3%), бородавки — у 1 (6,6%). Антитела к ЦМВ обнаружены у 8 (53,3%) реципиентов этой подгруппы, к ВЭБ — у 11 (73,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические признаки COVID-19 в начале болезни неспецифичны и могут включать самые разнообразные симптомы, среди которых лихорадка, кашель, усталость, анорексия, одышка, выделение мокроты, миалгия, одышка, ринорея, anosmia, головная боль и озноб [5, 6]. Течение

заболевания у реципиентов ренальных трансплантатов, как правило, отличается стремительным развитием и нередко может приводить к фатальному исходу. Большие надежды профилактики новой коронавирусной инфекции связывают с применением специфичных вакцин, показавших высокую эффективность в общей популяции [7].

Вакцинация против ряда инфекций достаточно широко практикуется у пациентов на диализе, ожидающих трансплантацию. Однако после пересадки почки она малоэффективна, т.к. на фоне постоянной иммуносупрессии не приводит к формированию полноценного клеточного и гуморального иммунитета. В то же время любой взрослый человек не может быть полностью иммунологически наивным [8]. При контакте с новой инфекцией при существующей перекрестно-реактивной памяти система распознавания памяти позволяет Т- и В-клеткам быстрее реагировать на множество антигенов. Активация перекрестно-реактивной памяти Т- и В-клеток может приводить к защитному иммунитету, но также способна вызывать опасную для жизни гипериммунную реакцию [8, 9].

Перекрестная гетерогенная иммунизация далеко не всегда лимитирована родственными патогенами и может наблюдаться между неродственными вирусами [10] и даже между бактериями и вирусами [11]. Иммунокомпетентные CD4⁺ и CD8⁺-Т-клетки распознают пептиды, представленные на поверхности антиген-презентирующих клеток, связанные с молекулами лейкоцитарных антигенов человека (HLA) I и II классов соответственно. Таким образом, можно выявлять эпитопы CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток путем определения связывания пептида с молекулами HLA I и II классов [12]. Для реализации перекрестной реактивности Т-клеток оба пептида, в т.ч. эквивалентный пептиду SARS-CoV-2, связываются с одинаковыми молекулами HLA I и/или II классов. Пептиды, пересекающиеся с эпитопами В-клеток, в определенном соотношении считали перекрестно-реактивными для В-клеточного-антител-опосредованного иммунитета.

P.A. Reche et al. впервые исследовали возможность перекрестного иммунитета к SARS-CoV-2 и протеом 25 наиболее распространенных патогенов для человека агентов, включая 18 неродственных вирусов и 7 бактерий [12]. Найдены 595 уникальных пептидов в проанализированных протеомах, соответствовавших 551 пептиду из SARS-CoV-2, что указывает на то, что потенциальные перекрестно-реактивные эпитопы с SARS-CoV-2 различаются для каждого возбудителя. В частности, были обнаружены перекрестные эпитопы коронавируса с ВПГ-1, -2, Varicella Zoster Virus, ЭБВ, несколькими типами ВПЧ, ЦМВ, Bacille Calmette-Guérin.

ВПЧ служит причиной развития ряда кожных заболеваний. При этом ВПЧ обладают определенной тканевой специфичностью. Как правило, ВПЧ 1-го, 2-го и 4-го типов чаще сопутствуют образованию подошвенных бородавок, ВПЧ 2-го, 4, 26, 27, 29, 57-го типов — вульгарных бородавок; ВПЧ 3-го, 10, 28, 49-го типов — плоских бородавок [13]. Однако определение подтипов вируса в крови, как и антител к ним, в связи с нестабильностью их присутствия не может служить

надежным инструментом диагностики инфекции и иммунитета к ней [14]. Кроме того, массовое систематическое определение множества типов вируса сопряжено с большими расходами и не может эффективно использоваться для скрининга. Поэтому в качестве маркера папилломавирусной инфекции мы использовали характерные кожные проявления.

Нами обнаружено, что среди пациентов с ВПЧ-ассоциированными кожными проявлениями частота развития COVID-19 была значимо ниже, чем у реципиентов, их не имеющих, — 30,4 и 50% соответственно ($p=0,011$). Вместе с тем значимых различий в отношении герпес-вирусной инфекции не зарегистрировано.

Ранее были обнаружены некоторые перекрестные эпитопы ЦМВ с SARS-CoV-2. Однако мы не установили возможного влияния наличия антител к ЦМВ на развитие коронавирусной инфекции. В группах пациентов с антителами и без них частота COVID-19 не различалась. В работе [12] также была выдвинута гипотеза о возможном влиянии перекрестно-реактивных эпитопов на развитие защитных или патологических иммунных ответов и проверена посредством анализа истории иммунного ответа у пациентов как с ВЭБ, так и без него, перенесших тяжелую или, наоборот, бессимптомную форму заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Существенно меньшая частота развития коронавирусной инфекции у пациентов, имевших антитела к ВЭБ, может служить косвенным подтверждением версии перекрестно-реактивной иммуногенности.

Наше исследование безусловно имеет определенные ограничения. Во-первых, мы использовали данные периодических обследований, включая осмотры дерматологом пациентов, которые проводились в среднем 2 раза в течение 2020 г. Во-вторых, в этом исследовании мы не учитывали реципиентов, умерших в течение этого периода. В-третьих, изучаемую когорту пациентов нельзя считать социально и эпидемиологически однородной. В нее вошли работавшие и неработавшие пациенты разных возрастных категорий и, соответственно, в разной степени подвергнутые изоляционным ограничениям. В связи с вышеперечисленным невозможно учесть все факторы, которые могли оказать влияние на потенциальную вероятность инфицирования как заболевших, так и не болевших пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие антител к ВЭБ сочетается с меньшей заболеваемостью COVID-19 среди реципиентов ренальных трансплантатов. Заболевания кожи, вызываемые ВПЧ, также ассоциируются с меньшей частотой развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, что может свидетельствовать о возможности перекрестной иммунизации.

В то же время не обнаружено корреляции между проявлениями ВПГ, ЦМВ и COVID-19. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения протекционной возможности антител к распространенным среди реципиентов ренальных трансплантатов вирусным инфекциям в отношении SARS-CoV-2.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shingare A., Bahadur M.M., Raina S. COVID-19 in recent kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2020;20(11):3206–209. Doi: 10.1111/ajt.16120.
2. Akalin E., Azzi Y., Bartash R., et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(25):2475–77. Doi: 10.1056/NEJMe2011177.

3. Zhang H., Chen Y., Yuan Q., et al. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease. 2019. *Eur. Urol.* 2020;77(6):742–47. Doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.030.
4. Banerjee D., Popoola J., Shah S., et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020;97(6):1076–82. Doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018.
5. Imam A., Abukhalaf S.A., Imam R., et al. Kidney Transplantation in the Times of COVID-19 — A Literature Review. *Ann. Transplant.* 2020;25:e925755. Doi: 10.12659/AOT.925755.
6. Gandolfini I., Delsante M., Fiaccadori E., et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2020;20(7):1941–43. Doi: 10.1111/ajt.15891.
7. Castells M.C., Phillips E.J. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(7):643–49. Doi: 10.1056/NEJMr2035343.
8. Agrawal B. Heterologous immunity: Role in natural and vaccine-induced resistance to infections. *Front. Immunol.* 2019;10:2631. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02631.
9. Welsh R.M., Fujinami R.S. Pathogenic epitopes, heterologous immunity and vaccine design. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007;5(7):555–63. Doi: 10.1038/nrmicro1709.
10. Che J.W., Selin L.K., Welsh R.M. Evaluation of non-reciprocal heterologous immunity between unrelated viruses. *Virology*. 2015;482:89–97. Doi: 10.1016/j.virol.2015.03.002.
11. Mathurin K.S., Martens G.W., Kornfeld H., Welsh R.M. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. *J. Virol.* 2009;83(8):3528–39. Doi: 10.1128/JVI.02393-08.
12. Reche P.A. Potential cross-reactive immunity to SARS-CoV-2 from common human pathogens and vaccines. *Front. Immunol.* 2020;11:586984. Doi: 10.3389/fimmu.2020.586984.
13. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных вирусными бородавками. М., 2015. 13 с. [Интернет]. Доступно на: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/virusnye_borodavki.pdf. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Federal guidelines on management of verrucae. M., 2015. 13 p. [Internet]. Available at: https://www.ismos.ru/guidelines/doc/virusnye_borodavki.pdf
14. Andersson K., Waterboer T., Kirnbauer R., et al. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2008;17(1):189–95. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0405.

Поступила 30.01.2022

Принята в печать 15.02.2022

Received 30.01.2022

Accepted 15.02.2022

Информация об авторах:

Дымков Иван Николаевич — ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»; Россия 404120, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86; e-mail: indymkov@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1935-9801>

Перлина Анастасия Дмитриевна — ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Адрес: Россия 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; e-mail: a_perlina@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-1270>

Терентьев Алексей Вячеславович — ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр». Адрес: Россия 404120, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86; e-mail: terentyevalex1988@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>

Прокопенко Елена Ивановна — ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Адрес: Россия 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>

Куликов Павел Александрович — ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр». Адрес: Россия 404120, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86; e-mail: Pavelka280795@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>

Перлин Дмитрий Владиславович — ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр. Адрес: Россия 404120, Волгоградская обл., Волжский, ул. им. генерала Карбышева, 86; e-mail: dperlin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>

Information about the authors:

Dymkov Ivan — Volgograd Regional Urology Center; 86, Karbyshev str., Volgograd region, Volzhsky, 404120, Russian Federation; e-mail: indymkov@bk.ru.

Perlina Anastasia — Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation; e-mail: a_perlina@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0629-1270>.

Terentyev Alexey — Volgograd Regional Urology Center; 86, Karbyshev str., Volgograd region, Volzhsky, 404120, Russian Federation; e-mail: terentyevalex1988@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>.

Prokopenko Elena I. — Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation; e-mail: renalnephron@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7686-9816>.

Kulikov Pavel — Volgograd Regional Urology Center; 86, Karbyshev str., Volgograd region, Volzhsky, 404120, Russian Federation; e-mail: Pavelka280795@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1388-4242>.

Perlin Dmitry — Volgograd Regional Urology Center; 86, Karbyshev str., Volgograd region, Volzhsky, 404120, Russian Federation; e-mail: dperlin@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4415-0903>.

© Коллектив авторов, 2022

МИКРО-РНК И ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

А.А. Ринд, А.М. Есаян, М.И. ЗАРАЙСКИЙ

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАД. И.П. ПАВЛОВА МИНЗДРАВА РФ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ

Микро-РНК — молекулы, играющие роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Они играют важную роль во всех биологических процессах. Однако роль в развитии минерально-костных нарушений в популяции диализных пациентов остается до сих пор малоизученной. Нет данных о сравнении паттернов экспрессии микро-РНК и фактора роста фибробластов-23 (FGF-23 — FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23), а также уровня общего кальция и неорганического фосфора, влияния фосфат-связывающих препаратов.

Цель: оценить ассоциации между уровнями микро-РНК-21, -126 и -210 в сыворотке крови с показателями костно-минерального обмена у пациентов на заместительной почечной терапии гемо- и перитонеальным диализом.

Материал и методы. В исследование были включены 55 пациентов, из которых 33 получали терапию программным гемодиализом, 22 — перитонеальным диализом. Группу контроля составили 28 здоровых добровольцев. Всем пациентам кроме рутинных методов обследования: определения уровня общего кальция, неорганического фосфора, уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), определяли уровень экспрессии микро-РНК-21, -126 и -210 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Также пациентам выполнено определение уровня FGF-23 в сыворотке крови. Из 33 человек 21 получал лечение фосфат-связывающими препаратами. Из всех пациентов, получавших лечение, направленное на коррекцию гиперфосфатемии, 15 получали препарат севеламера карбонат в течение >1 месяца, согласно назначению лечащего врача.

Результаты. У пациентов на гемодиализе концентрация FGF-23 в сыворотке крови превышала таковую у лиц, находившихся на перитонеальном диализе. У находившихся на хроническом гемодиализе пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке крови коррелировало с продолжительностью пребывания на диализе ($rs=0,587$; $p=0,002$). Выявлена прямая корреляция между концентрациями в сыворотке крови FGF-23 и неорганического фосфора ($rs=0,4$; $p=0,01$). Выявлена прямая корреляция между концентрациями в сыворотке крови микро-РНК-126 и неорганического фосфора ($rs=0,324$; $p=0,003$). Выявлена прямая связь между концентрациями в сыворотке крови микро-РНК-126 и уровнем FGF-23 ($rs=0,322$; $p=0,024$). Уровень FGF-23 в сыворотке крови прямо коррелировал с содержанием ПТГ ($rs=0,5$; $p=0,01$). Выявлена прямая связь между концентрациями в сыворотке крови микро-РНК-126 и -210 и уровнем FGF-23 ($rs=0,23$; $p=0,04$ и $rs=0,62$; $p=0,024$ соответственно). В группе пациентов, получавших севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни FGF-23 ($12,4 \pm 5,9$) в отличие от группы, не получавшей данный препарат ($23 \pm 7,3$; $p=0,003$), и ПТГ (110 ± 27 нг/мл), в отличие от группы, не получавшей севеламер (340 ± 15 ; $p=0,01$). У пациентов, получавших севеламер, отмечены более низкие уровни микроРНК-126 ($p=0,002$).

Заключение. Показатели экспрессии микро-РНК отражают состояние минерального обмена у диализных пациентов. Установлена положительная ассоциация между уровнем экспрессии микро-РНК-126 и -210 и уровнем неорганического фосфора у пациентов на диализе. Уровень FGF-23 прямо коррелировал с уровнем ПТГ, а также «диализным стажем». Применение фосфат-связывающих препаратов, в частности севеламера карбоната, ассоциируется с более низкими уровнями FGF-23, ПТГ и способно влиять на экспрессию микро-РНК, вовлеченных в патогенез развития сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: микро-РНК, хроническая болезнь почек, диализ, минерально-костный обмен, ФРФ23, паратгормон

Вклад авторов: А.М. Есаян — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, критический пересмотр текста статьи. А.Р. Ринд — обзор публикаций, анализ полученных данных, написание текста статьи. М.И. Зарайский — получение данных изменения экспрессии микроРНК для анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ринд А.А., Есаян А.М., Зарайский М.И. МикроРНК и показатели минерального обмена у диализных пациентов. Клиническая нефрология. 2022;1:22–26.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.22-26>

© Team of authors, 2022

MIRNAS AND INDICATORS OF MINERAL METABOLISM IN THE POPULATION OF DIALYSIS PATIENTS

A.R. RIND, A.M. ESSAIA, M.I. ZARAIISKI

I.P. PAVLOV FIRST ST. PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY, ST. PETERSBURG, RUSSIA

MIRNAS ARE MOLECULES THAT PLAY A ROLE IN THE POST-TRANSCRIPTIONAL REGULATION OF GENE EXPRESSION. THEY INVOLVED IN ALMOST ALL BIOLOGICAL PROCESSES. HOWEVER THE ROLE IN THE DEVELOPMENT OF MINERAL-BONE DISORDERS IN THE POPULATION OF DIALYSIS PATIENTS IS STILL POORLY UNDERSTOOD. THERE IS NO DATA ON THE COMPARISON OF MIRNA AND FGF-23 EXPRESSION PATTERNS, AS WELL AS THE LEVEL OF IONIZED CALCIUM AND INORGANIC PHOSPHORUS, AS WELL AS THE EFFECT OF PHOSPHATE BINDERS.

OBJECTIVE: TO EVALUATE ASSOCIATIONS BETWEEN THE LEVELS OF MIRNA-21, MIRNA-126 AND MIRNA-210 IN SERUM WITH INDICATORS OF BONE AND MINERAL METABOLISM IN HEMO- AND PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS.

MATERIAL AND METHODS: THE STUDY INCLUDED 55 PATIENTS, OF WHICH 33 RECEIVED MAINTENANCE HEMODIALYSIS TREATMENT (HD), AND 22 — PERITONEAL DIALYSIS (PD). THE CONTROL GROUP CONSISTED OF 28 HEALTHY VOLUNTEERS. IN ALL PATIENTS, EXCEPT FOR ROUTINE EXAMINATION METHODS: DETERMINING THE LEVEL OF CALCIUM, INORGANIC PHOSPHORUS, PARATHYROID HORMONE (PTH) LEVEL, THE LEVEL OF EXPRESSION OF MICRORNA-21, MICRORNA-126 AND MICRORNA-210 WAS DETERMINED BY REAL-TIME POLYMERASE CHAIN REACTION. THE SERUM LEVEL OF FGF-23 WAS DETERMINED BY ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY).

RESULTS. THE CONCENTRATION OF SERUM LEVELS OF FGF-23 IN HD PATIENTS EXCEEDED THAT OF THOSE ON PD. THE INCREASE IN THE CONCENTRATION OF FGF-23 IN THE BLOOD SERUM IN PATIENTS ON MAINTENANCE HD CORRELATED WITH THE VINTAGE OF DIALYSIS TREATMENT ($rs=0,587$; $p=0,002$). THE POSITIVE CORRELATION WAS FOUND BETWEEN THE SERUM CONCENTRATIONS OF FGF-23 AND INORGANIC PHOSPHORUS ($rs=0,4$; $p=0,01$). THE POSITIVE CORRELATION WAS FOUND BETWEEN THE SERUM CONCENTRATIONS OF MICRORNA-126 AND PHOSPHORUS ($rs=0,324$; $p=0,003$). THE DIRECT RELATIONSHIP WAS FOUND BETWEEN THE SERUM CONCENTRATIONS OF MICRORNA-126 AND THE LEVEL OF FGF-23 ($rs=0,322$; $p=0,024$). THE SERUM LEVEL OF FGF-23 POSITIVELY CORRELATED WITH THE SERUM PTH LEVEL ($rs=0,5$; $p=0,01$). THE DIRECT RELATIONSHIP WAS FOUND BETWEEN THE SERUM CONCENTRATIONS OF MICRORNA-126 AND MICRORNA-210 AND

THE SERUM FGF-23 CONCENTRATION ($rs=0,23$; $p=0,04$, AND $rs=0,62$; $p=0,024$, RESPECTIVELY). IN THE GROUP OF PATIENTS RECEIVING SEVELAMER CARBONATE, LOWER LEVELS OF FGF-23 ($12,4 \pm 5,9$) WERE NOTED, IN CONTRAST TO THE GROUP THAT DID NOT RECEIVE THIS DRUG ($23 \pm 7,3$; $p=0,003$) AND PTH (110 ± 27 NG/ML, IN THE NON-TREATED GROUP 340 ± 15 ; $p=0,01$). PATIENTS RECEIVING SEVELAMER CARBONATE HAVE LOWER LEVELS OF MIRNA-126 ($p=0,002$).

CONCLUSIONS. MICRORNA EXPRESSION INDICES ALSO REFLECT THE STATE OF MINERAL METABOLISM IN DIALYSIS PATIENTS. THE POSITIVE CORRELATION HAS BEEN ESTABLISHED BETWEEN THE LEVEL OF MIRNA-126 AND MIRNA-210 EXPRESSION AND THE LEVEL OF INORGANIC PHOSPHORUS IN DIALYSIS PATIENTS. THE LEVEL OF FGF-23 DIRECTLY CORRELATED WITH THE SERUM LEVEL OF PARATHYROID HORMONE, AS WELL AS "DIALYSIS VINTAGE". THE USE OF PHOSPHATE BINDERS, IN PARTICULAR SEVELAMER CARBONATE, CAN POSITIVELY AFFECT THE EXPRESSION OF MIRNAS INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR EVENTS.

KEY WORDS: MIRNAS, CHRONIC KIDNEY DISEASE, BONE MINERAL METABOLISM, FGF-23, DIALYSIS, PARATHORMONE

Authors' contributions: A.M. Essaïan – development of research design, analysis of the obtained data, critical revision of the text of the article. A.R. Rind – review of publications, analysis of the obtained data, writing the text of the article. M.I. Zaraisky – obtaining data on changes in miRNA expression for analysis.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Rind A.R., Essaïan A.M., Zaraisky M.I. miRNAs and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients. *Clinical Nephrology*. 2022; 1: 22–26.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.22-26>

ВВЕДЕНИЕ

Микро-РНК являются посттранскрипционным регулятором, ингибирующим продукцию конкретных белков. Микро-РНК регулируют экспрессию примерно 1/3 генома и вызывают изменения в основных сигнальных путях и в метаболизме [1].

В настоящее время определено более 2500 микро-РНК, участвующих в регуляции около трети генома человека. Это обусловлено, с одной стороны, дисрегуляцией клеточной экспрессии микро-РНК, наблюдаемой при многих патологических состояниях, характеризующихся увеличением или уменьшением экспрессии, с другой — способностью клетки секретировать или высвобождать некоторые из микро-РНК во внеклеточную среду. Это объясняет их присутствие в биологических жидкостях и позволяет предположить, что циркулирующие микро-РНК могут представлять интерес как неинвазивные биомаркеры [2]. С точки зрения практического клинического использования важно, что циркулирующие микро-РНК очень стабильны и устойчивы к различным повреждающим факторам, что делает их перспективным маркером [3].

В нефрологии активно проводятся исследования паттернов экспрессии микро-РНК у пациентов с острым повреждением почек, хронической болезнью почек (ХБП), гломеруло-нефритом, острым отторжением трансплантата почки [4]. Гораздо реже исследуются профили экспрессии микро-РНК в популяции диализных пациентов [5].

Роль микро-РНК в развитии минерально-костных нарушений остается малоизученной темой, особенно в популяции пациентов на программном диализе. В настоящее время нет сведений о сравнительных исследованиях профиля микро-РНК с такими важными параметрами минерально-костных нарушений при хронической болезни почек (ХБП-МКН), как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23 — fibroblast growth factor-23), паратиреоидный гормон (ПТГ), у пациентов на диализе. Изучение параметров экспрессии микро-РНК позволит определить их потенциальную роль как биомаркеров ХБП-МКН.

Цель исследования: оценить ассоциации между уровнями микро-РНК-21, -126 и -210 в сыворотке крови с показателями костно-минерального обмена у пациентов на заместительной почечной терапии гемо- и перитонеальным диализом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 55 пациентов, из которых 33 получали терапию программным гемодиализом (ГД) — 1-я группа, 22 — перитонеальным диализом (ПД) — 2-я группа. Группу контроля (3-я группа) составили 28 здоровых добровольцев. Всем пациентам определяли уровень экспрессии микро-РНК-21, -126 и -210 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Критериями не включения в исследование были возраст младше 18 или старше 70 лет, сосудистый доступ для ГД посредством перманентного катетера, сосудистого протеза, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, болезни системы крови), предшествующая трансплантация почки, наличие активного инфекционного процесса, низкая приверженность лечению.

Были изучены стандартные клинико-анамнестические сведения обо всех пациентах: возраст, стаж на диализе, систолическое и диастолическое давление, рост, масса тела до процедуры диализа, параметры адекватности диализа.

Забор крови был осуществлен перед началом процедуры диализа — до подключения к диализному контуру.

Все биохимические параметры определяли на автоматическом биохимическом анализаторе.

Молекулярно-генетические исследования проводили в клинической лаборатории на базе кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Для выделения микро-РНК использовали сыворотку крови. Микро-РНК выделяли с использованием набора miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Концентрацию водного раствора микро-РНК определяли на спектрофотометре Nanodrop 1000 (Thermo Scientific, США). Обратная транскрипция проводилась с использованием набора реагентов для обратной транскрипции микро-РНК TaqMan. ПЦР-РВ проводили с использованием набора для определения экспрессии микро-РНК-21, -126 и -210 производства Applied Biosystems (США) TaqMan® Gene Expression Assays.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica 12.0» («StatSoft Inc», США). Результаты представлены как медиана [нижний — верхний квартиль]. Для попарного сравнения использовали критерий Манна-Уитни для связанных групп, для оценки силы связи между изучаемыми переменными — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую

статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлена общая характеристика обследуемых пациентов.

Уровень экспрессии микро-РНК-21 и -210 достоверно различался в группах пациентов на ГД и контроля. Также было выявлено достоверное различие микро-РНК-210 по сравнению с пациентами на ГД и в группе контроля (-) (табл. 2). Каких-либо межгрупповых различий между ГД и ПД по уровням экспрессии всех изученных микро-РНК установлено не было. В связи с этим для дальнейшей статистической обработки использовали объединенную группу, включившую пациентов как на ГД, так и на ПД.

У пациентов на ГД концентрация FGF-23 в сыворотке крови превышала таковую у лиц, находившихся на ПД (табл. 3).

У находившихся на ГД пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке крови коррелировало с продолжительностью пребывания на диализе ($r_s = 0,587$; $p = 0,002$). Выявлена прямая корреляция между концентрациями в сыворотке крови FGF-23 и неорганического фосфора ($r_s = 0,4$; $p = 0,01$). Выявлена прямая корреляция между концентрациями в сыворотке крови микро-РНК-126 и неорганического фосфора ($r_s = 0,324$; $p = 0,003$). Выявлена прямая связь между концентрациями в сыворотке крови микро-РНК-126 и уровнем FGF-23 (см. рисунок).

Уровень FGF-23 в сыворотке крови прямо коррелировал с содержанием ПТГ ($r_s = 0,5$; $p = 0,01$). Выявлена прямая связь между концентрациями в сыворотке крови микро-РНК-126 и -210 и уровнем FGF-23. В группе больных, получавших

севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни FGF-23 ($12,4 \pm 5,9$) в отличие от группы, не получавшей данный препарат ($23 \pm 7,3$; $p = 0,003$) и ПТГ (110 ± 27 нг/мл), и в группе, не получавшей севеламер (340 ± 15 ; $p = 0,01$). У пациентов, получавших севеламер, отмечены более низкие уровни микро-РНК-126 ($p = 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ХБП-МКН способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, заболеваний кости и ведет к повышению кардиоваскулярной заболеваемости и летальности [6].

Недавние исследования показали дисрегуляцию ряда микро-РНК у пациентов при МКН [7–12]. V.M.-L. Meuth et al. пока-

Рисунок. Взаимосвязь между уровнем микроРНК-126 и FGF-23

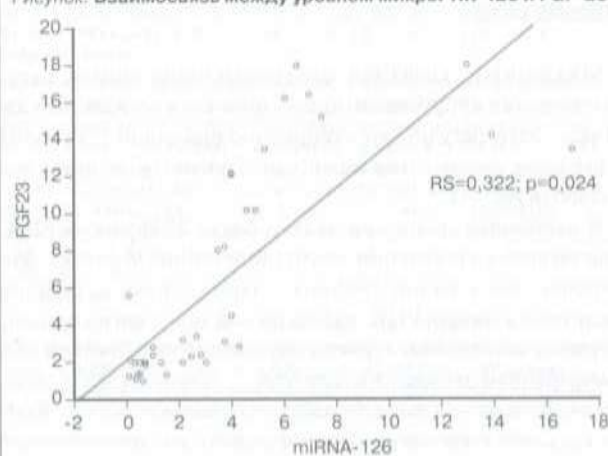


ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Параметры	1-я группа ГД (n=33)	2-я группа ПД (n=22)	p
	медиана [ИКР]	медиана [ИКР]	
Возраст, лет	59,2 [49,0; 69,0]	52,7 [47,0; 62,0]	0,166
Длительность диализа, мес.)	57,9 [26,0; 84,0]	47,3 [26,0; 62,0]	0,596
САД, мм рт.ст.	116,7 [100,0; 130,0]	130,2 [120,0; 138,0]	0,021
ДАД, мм рт.ст.	71,1 [60,9; 70,0]	80,2 [70,0; 85,0]	0,003
Рост, см	166,8 [162,0; 173,0]	168,9 [159,0; 178,0]	0,471
Масса тела, кг	76,1 [65,0; 83,8]	74,7 [67,0; 85,6]	0,734

Примечание. ИКР — интерквартильный размах, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ МИКРО-РНК-21, --126, --210 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Параметры	1-я группа ГД (n=33)	2-я группа ПД (n=22)	3-я группа Контроль (n=28)	p		
	медиана [ИКР]	медиана [ИКР]	медиана [ИКР]	1–2	1–3	2–3
МикроРНК-21, УЕЭ	0,3 [0,09; 0,33]	1,1 [0,1; 1,1]	0,4 [0,28; 0,71]	0,022	0,005	0,907
МикроРНК-126, УЕЭ	2,6 [1,0; 4,0]	7,2 [0,5; 5,3]	2,3 [1,2; 2,8]	0,654	0,919	0,845
МикроРНК-210, УЕЭ	25,7 [13,9; 36,8]	28,4 [17,2; 34,3]	6,5 [5,1; 14,2]	0,577	0,000049	0,00003

Примечание. ИКР — интерквартильный размах. УЕЭ — условные единицы экспрессии.

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ FGF-23 В ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУППАХ

Параметр	1-я группа ГД (n=33)	2-я группа ПД (n=22)	p
FGF-23	30,4 [15,3; 69,81]	15,3 [1,86; 58,8]	0,022

зали, что уровни экспрессии микро-РНК-126 коррелировали с циркулировавшими уремическими токсинами при ХБП, с уровнем неорганического фосфора, игравшего важную роль в процессе сосудистой кальцификации [13]. Мы обнаружили, что уровень неорганического фосфора прямо коррелировал с уровнем микро-РНК-126 и -210. Гиперфосфатемия — один из основных факторов развития ХБП-МКН и высокого риска кардиоваскулярных заболеваний. Не содержащие кальция фосфат-связывающие препараты, в частности такие как комплекс оксидгидроксида железа и севеламера карбонат, известны своим действием относительно снижения риска развития неблагоприятных, в т.ч. фатальных, кардиоваскулярных исходов, снижения уровня FGF-23 [14].

Микро-РНК-126 участвует в фенотипическом переключении, которое направляет эндотелиальную клетку и, следовательно, всю интиму сосудов в дисрегулируемое состояние, называемое эндотелиальной дисфункцией [15].

В экспериментальной модели ХБП на мышцах *in vivo* выявлено, что экспрессия микро-РНК-126 увеличивается в аортах мышей с ХБП и/или атеросклерозом. Фосфат-связывающий препарат севеламер в данном эксперименте частично корректировал эти изменения в экспрессии микро-РНК, указывая на прямую связь между наблюдаемыми изменениями микро-РНК и уремической сосудистой токсичностью. В данной модели также изучали экспрессию эндотелиально-специфических микро-РНК в церебральных микрососудах. Обнаружено, что микро-РНК-126 является одной из микро-РНК с наиболее серьезно нарушенной регуляцией, что позволяет предположить, что это потенциальный новый биомаркер церебральных нарушений у пациентов с ХБП [16].

В исследовании T. Celie [17] в экспериментальной модели было также показано влияние севеламера на экспрессию микро-РНК. Известно, что фосфат-связывающий препарат, севеламера карбонат, обладает плеiotропными эффектами на параметры, связанные с сердечно-сосудистым риском: улучшение эндотелиальной и/или сосудистой функции, замедление сосудистой кальцификации, снижение уровня FGF-23, уменьшение числа провоспалительных и окислительных молекул [18–20].

Выявлено, что севеламера карбонат способен корректировать экспрессию некоторых микро-РНК. В частности, исследовались

паттерны экспрессии микро-РНК-126 и -223, которые значимо уменьшались при лечении севеламером в течение 8 недель в экспериментальной мышечной модели по ХБП [17].

Данные литературы согласуются с нашими результатами. У пациентов, получавших севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни микро-РНК-126. Также нами выявлено, что в группе больных, получавших севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни FGF-23 и ПТГ.

При ХБП уровень FGF-23 прямо коррелирует с таковым ПТГ в отличие от нормы, когда имеется обратная зависимость, т.к. FGF-23 супрессирует синтез и экскрецию ПТГ, что и было продемонстрировано в нашем исследовании [21].

В исследовании C.-T. Lee, где определяли экспрессию микро-РНК-29, -223, -9 и -21, не было выявлено корреляции между уровнем вышеуказанных микро-РНК и FGF-23. Однако была сильная корреляция между уровнем FGF-23 и выраженностью сосудистой кальцификации [22].

В нашем исследовании была выявлена значимая прямая корреляция между микро-РНК-126 и FGF-23. Уровень FGF-23 был достоверно выше у пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии ГД, чем в группе пациентов на ПД. Данный факт может быть объяснен большим стажем пациентов на терапии диализом, т.к. сравнивая продолжительность заместительной почечной терапии и уровень FGF-23, была также получена прямая зависимость. Нельзя исключать и сохранение остаточной функции почек у пациентов на ПД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных данных можно констатировать, что более высокий уровень экспрессии микро-РНК-126 ассоциируется с более высокими значениями уровня неорганического фосфата, а также FGF-23.

У находившихся на программном ГД пациентов увеличение концентрации FGF-23 в сыворотке крови коррелировало с продолжительностью пребывания на диализе.

Выявлена прямая корреляция между концентрациями в сыворотке крови FGF-23, ПТГ и неорганического фосфора. В группе больных, получавших севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни FGF-23 и ПТГ, а также микро-РНК-126.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abdellatif M. Differential Expression of MicroRNAs in Different Disease States. *Circ. Res.* 2015;110:638–50.
2. Cipollone F, Felicioni L, Sarzani R, et al. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans. *Stroke.* 2018;42:2556–63.
3. Ding X.-Q., Ge P.-Ch., Liu Zh. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Sci. Rep.* 2015;5:14925.
4. Gacoi J., Budacz R., Stepień E., et al. Diagnostic and prognostic micro-RNAs in ischaemic stroke due to carotid artery stenosis and in acute coronary syndrome: a four-year prospective study. *Kardiol. Pol.* 2018;76(2):362–69. Doi: 10.5603/KP.2017.0243.
5. Szeto C.C., Wang G., Ng J.K.C., et al. Urinary miRNA profile for the diagnosis of IgA nephropathy. *BMC. Nephrol.* 2019;20:77. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1267-4>
6. Liu Z., Wang S., Mi Q.S., Dong Z. MicroRNAs in pathogenesis of acute kidney injury. *Nephron.* 2016;134:149–53. Doi: 10.1159/00046551.
7. Meuth V.M.-L., Burrey S., Maitrias P., et al. microRNAs in the pathophysiology of CKD-MBD: Biomarkers and innovative drugs. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) — Mol. Basis Dis.* 2017;1863(Issue 1):337–45.
8. Hamdorf M., Kawakita S., Everly M. The Potential of MicroRNAs as Novel Biomarkers for Transplant Rejection. *J. Immunol. Res.* 2017;2017:4072364. Doi: 10.1155/2017/4072364.
9. Chao C.T., Yuan T.H., Yeh H.Y., et al. Risk Factors Associated With Altered Circulating Micro RNA-125b and Their Influences on Uremic Vascular Calcification Among Patients With End-Stage Renal Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(2):e010805. Doi: 10.1161/JAHA.118.010805. [PMID: 30646802; PMCID: PMC6497364].
10. Oliveira R.B., Cancela A.L.E., Gracioli F.G., et al. Early Control of PTH and FGF23 in Normophosphatemic CKD Patients: A New Target in CKD-MBD Therapy? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5(2):286–91. Doi: 10.2215/

- CJN.05420709.
11. Khan Z., Suthanithiran M., Muthukumar T. MicroRNAs and Transplantation. *Clin. Lab. Med.* 2019;39(1):125–43. Doi: 10.1016/j.cll.2018.10.003.
 12. Yavropoulou M.P., Vaio V., Makras P., et al. Expression of Circulating MicroRNAs Linked to Bone Metabolism in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Biomed.* 2020;8(12):601. Doi: 10.3390/biomed8120601.
 13. Meuth V.M., Burtzy S., Maitrias P., et al. microRNAs in the pathophysiology of CKD-MBD: Biomarkers and innovative drugs. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Mol. Basis Dis.* 2018;1877(2):320–25.
 14. Peter W.L., Wazny L.D., Weinhandl E.D. Phosphate-binder use in US dialysis patients: Prevalence, costs, evidence, and policies. *Am. J. Kidney Dis.* 2020;71(2):246–53.
 15. Phan O., Maillard M., Malluche H.H., et al. Effects of Sucroferric Oxyhydroxide Compared to Lanthanum Carbonate and Sevelamer Carbonate on Phosphate Homeostasis and Vascular Calcifications in a Rat Model of Chronic Kidney Failure. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015:515606.
 16. Chen Q., Chen S., Zhao J., et al. MicroRNA-126: A new and promising player in lung cancer. *Oncol. Lett.* 2021;21(1):35. Doi: 10.3892/ol.2020.12296.
 17. Celic T., Meuth V.M.-L., et al. SP288 Sevelamer treatment modulates microRNA's expression in aorta of mice with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2015;30(Suppl. 3):475.
 18. Rosa de Alarcón, Begoña Albuquerque-González, África Fernández-Valera, et al. Pharmacogenetic role of vitamin D-binding protein and vitamin D receptor polymorphisms in the treatment response of dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2021;36:353.
 19. Neradova A., Wasilewski G., Prisco S., et al. Combining phosphate binder therapy with vitamin K2 inhibits vascular calcification in an experimental animal model of kidney failure. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2021;36:314.
 20. Torres P.U., Troya M.I., Dauverge M., et al. Independent effects of parathyroid hormone and phosphate levels on hard outcomes in non-dialysis patients: food for thought. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2021;36:308. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab308>
 21. Gonsberg C., Zelnick L.R., Block G.A., et al. Differential effects of phosphate binders on vitamin D metabolism in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2020;35(4):616–23. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa010>
 22. Lee C.T., Lee Y.T., Tain Y.L., et al. Circulating microRNAs and vascular calcification in hemodialysis patients. *J. Int. Med. Res.* 2019;47(7):2929–39. Doi: 10.1177/0300060519848949.

Поступила 09.02.2022

Принята в печать 17.02.2022

Received 09.02.2022

Accepted 17.02.2022

Информация об авторах:

Ринд Анастасия Рауфовна — аспирант кафедры нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; e-mail: anastasiia.rind@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0691-8264

Есалин Ашот Мовсесович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; e-mail: essalin.ashot@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7202-3151.

Зарайский Михаил Игоревич — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; e-mail: mzaraiski@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7605-4369

Information about the authors:

Rind Anastasiia R. — PhD student of the Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo Str. 6–8; e-mail: anastasiia.rind@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0691-8264.

Essalin Ashot M. — Prof., Head of the Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo, Str. 6–8; e-mail: essalin.ashot@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7202-3151.

Zaraiski Michael I. — Prof., Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Address: 197022, Russia, St. Petersburg, L'va Tolstogo Str. 6–8; e-mail: mzaraiski@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7605-4369.

© Коллектив авторов, 2022

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И АЛЬБУМИНУРИЯ У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л.В. МИХАЙЛОВА¹, М.И. ШУПИНА¹, В.С. САФОНОВА¹, В.В. БУТОВА¹, В.В. ШЕРЕМЕТ²¹ФГАОУ ВО «БАЛТИЙСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И. КАНТА», МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ, КАЛИНИНГРАД, РОССИЯ²ООО САНАТОРИЙ «ЯНТАРНЫЙ БЕРЕГ», СВЕТОГОРСК, КАЛИНИНГРАДСКАЯ ОБЛ., РОССИЯ

Цель исследования: оценить функциональное состояние почек и уровень альбуминурии у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 70 амбулаторных пациентов с факторами риска ССЗ, средний возраст – 66 (60–72) лет. Оценивали традиционные факторы риска, наличие сопутствовавших заболеваний, расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) проводили по формуле СКД-ЕР1, степень альбуминурии определяли по отношению альбумин/креатинин мочи в разовой порции.

Результаты. Выявлено, что 20 (29%) обследованных имеют признаки хронической болезни почек СЗ, 33 (47%) – альбуминурию уровня А2 и выше. В обследуемой популяции рСКФ была связана с возрастом ($r=-0,51$, $p<0,05$), а уровень альбуминурии с уровнем триглицеридов ($r=0,31$; $p<0,05$). У пациентов с абдоминальным ожирением (АО) уровень альбуминурии был статистически значимо выше, рСКФ не зависела от наличия АО.

Заключение. У пациентов с АО важным прогностическим маркером является степень альбуминурии, а не рСКФ.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, рСКФ, альбуминурия, факторы сердечно-сосудистого риска, метаболический синдром

Вклад авторов: Л.В. Михайлова – концепция и дизайн исследования, Л.В. Михайлова, М.И. Шупина – написание текста, статистическая обработка материала, В.С. Сафонова – работа с пациентами, В.В. Бутова, В.В. Шеремет – выполнение лабораторных исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Михайлова Л.В., Шупина М.И., Сафонова В.С., Бутова В.В., Шеремет В.В. Функциональное состояние почек и альбуминурия у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая нефрология. 2022; 1:27–32

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.27-32>

© Team of authors, 2022

FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS AND ALBUMINURIA IN INDIVIDUALS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

L.V. MIKHAILOVA¹, M.I. SHUPINA¹, V.S. SAFONOVA¹, V.V. BUTOVA¹, V.V. SHEREMET²¹IMMANUELE KANT BALTIC FEDERAL UNIVERSITY, MEDICAL INSTITUTE, KALININGRAD, RUSSIA²ООО "SANATORIUM "YANTARNY BEREG", SVETLOGORSK, KALININGRAD REGION, RUSSIA

OBJECTIVE. ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS AND THE ALBUMINURIA LEVEL IN INDIVIDUALS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS.

MATERIAL AND METHODS: THE CROSS-SECTIONAL STUDY INCLUDED 70 OUTPATIENTS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, MEAN AGE 66 (60–72) YEARS. TRADITIONAL RISK FACTORS AND THE PRESENCE OF CONCOMITANT DISEASES WERE ASSESSED. THE CALCULATION OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE WAS CARRIED OUT ACCORDING TO THE CKD-EPI FORMULA, THE ALBUMINURIA LEVEL WAS DETERMINED BY THE URINE ALBUMIN/CREATININE RATIO.

RESULTS: IT WAS REVEALED THAT 20 (29%) OF THE EXAMINED PATIENTS HAD SIGNS OF CKD C3, 33 (47%) HAD ALBUMINURIA LEVEL A2 AND HIGHER.

IN THE SURVEYED POPULATION, eGFR WAS ASSOCIATED WITH AGE ($r=-0.51$, $P<0.05$), AND THE LEVEL OF ALBUMINURIA – WITH TG ($r=0.31$, $P<0.05$). IN PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY, THE ALBUMINURIA LEVEL WAS STATISTICALLY SIGNIFICANTLY HIGHER, AND eGFR DID NOT DEPEND ON THE PRESENCE OF ABDOMINAL OBESITY.

CONCLUSION: IN PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY, THE ALBUMINURIA LEVEL, RATHER THAN eGFR, IS AN IMPORTANT PROGNOSTIC MARKER.

KEY WORDS: CHRONIC KIDNEY DISEASE, eGFR, ALBUMINURIA, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, METABOLIC SYNDROME.

Authors' contribution: Study concept and design – L.V. Mikhailova. Writing the text, statistical analysis – L.V. Mikhailova, M.I. Shupina. Work with patients – V.S. Safonova. Performing laboratory tests – V.V. Butova, V.V. Sheremet.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Mikhailova L.V., Shupina M.I., Safonova V.S., Butova V.V., Sheremet V.V. The functional state of the kidneys and albuminuria in individuals with cardiovascular risk factors. Clinical Nephrology. 2022; 1:27–32

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.27-32>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) на сегодня признана фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Национальный почечный фонд в 2003 г. предложил относить

пациентов с ХБП к категории наивысшего риска, при наличии ХБП риск ССО эквивалентен таковому при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Параметрами, определяющими функциональное состояние почек, являются расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и альбуминурия, оба они

связаны с высоким сердечно-сосудистым риском в популяции, причем как по отдельности, так и в комбинации [2–4]. В 2012 г. ассоциацией KDIGO разработан алгоритм расчета пулированных рисков смерти от всех причин, кардиоваскулярной смерти, прогрессирования ХБП, терминальной почечной недостаточности (ТПН) и острого повреждения почек (ОПП) в зависимости от уровня рСКФ и альбуминурии. Суть концепции расчета пулированных рисков заключается в различном сочетании уровня рСКФ и степени альбуминурии, разной степени прогнозируемого риска в зависимости от комбинации этих показателей. Причем градации риска равнозначны как для ССО, так и для осложнений со стороны почек. Согласно этому алгоритму, пулированный риск значительно повышается при сочетании рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурии >30 мг/сут. [5].

Замечено, что ХБП чаще встречается у лиц с ожирением, гипертензией, дислипидемией или сахарным диабетом (СД) [6]. Именно при наличии этих традиционных факторов риска высока вероятность развития как ССО, так и почечной недостаточности. Исследователями обсуждается вопрос: насколько велико влияние нетрадиционных факторов риска, связанных с нарушением функции почек, на формирование избыточного риска ССО, и какова связь рСКФ и альбуминурии с традиционными факторами риска (ожирение, артериальная гипертензия — АГ, СД, дислипидемия)? Результаты проведенных исследований показали различную ценность снижения рСКФ и альбуминурии в качестве маркеров риска возникновения ССО и их тяжести. Показано, что снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² без альбуминурии связано с инсультом, но не с инфарктом миокарда или смертностью от всех причин. Напротив, альбуминурия от 30 до 300 мг/г была связана с инфарктом миокарда и смертностью от всех причин, но не с инсультом [7]. Уровень альбуминурии >31,2 мг/г независимо ассоциировался с неблагоприятным исходом ишемического инсульта, в то время как низкая рСКФ не ассоциировалась [8]. Также замечено, что ожирение в значительной степени вызвано повышенным риском альбуминурии как маркера ХБП, а лица с абдоминальным ожирением (АО) и гипертриглицеридемией были более склонны к альбуминурии по сравнению с лицами с нормальным обхватом талии и без дислипидемии [9–11]. Прогностическая значимость отдельных нетрадиционных факторов риска, связанных с нарушением функции почек (снижение рСКФ и альбуминурия), при наличии традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, на сегодня остается недостаточно изученной.

Цель исследования: оценить функциональное состояние почек и уровень альбуминурии у лиц старше 50 лет с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование, в ходе которого обследованы 70 амбулаторных пациентов, из них 17 (24%) мужчин и 53 (76%) женщины, средний возраст — 66 (60–72) лет. Исследование проведено на базе КДЦ ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» с марта по октябрь 2021 г., предварительно оно прошло утверждение через независимый этический комитет ЦКИ ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». Критерии включения: возраст 50 лет и старше на момент исследования, подписанное информированное согласие. Критериями не включения в

исследование стало наличие острых или тяжелых хронических заболеваний в фазе обострения, в т.ч. заболеваний почек, мочевыводящих путей и злокачественных новообразований, подтвержденных клинически.

Всем обследованным провели сбор анамнеза, антропометрию, биохимический анализ крови с целью выявления факторов сердечно-сосудистого риска. Оценили такие факторы риска, как мужской пол, возраст старше 55 лет у мужчин и 65 лет у женщин, отягощенная наследственность по ССЗ (АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность — ХСН и др.), курение, ожирение, в т.ч. абдоминальное, дислипидемия. Из сопутствовавших заболеваний оценивали наличие СД, АГ, стенокардии напряжения и острого коронарного синдрома в анамнезе.

Расчет СКФ проводили по формуле СКД-EPI на основании уровня креатинина плазмы крови. Отношение альбумин/креатинин мочи в разовой утренней порции определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Random Access A-25 (BioSystems, Испания), при помощи набора реагентов для определения альбумина (микроальбумина) в моче и креатинина в моче и сыворотке в соответствии с инструкцией производителя.

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ StatSoft Statistica 7.0. В связи с преобладанием отличного от нормального распределения данных непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me, 25%; 75%). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Достоверность различий непрерывных данных оценивали с помощью парного U-критерия Манна-Уитни, для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости признака использовался F-критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05; при p < 0,05 различия считались статистически значимыми. Корреляционный анализ проводили по Спирмену. Сила связи оценивалась: при r < 0,25 — как слабая, при 0,25 < r < 0,75 — как умеренная.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено, что в обследованной популяции АГ наблюдалась у 48 (69%) человек, 30 (43%) пациентов имели стенокардию напряжения, у 10 (14%) в анамнезе имелась госпитализация в кардиологический стационар в связи с диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС). СД 2 типа страдали 12 (17%) пациентов. Наличие наследственной отягощенности по ССЗ (АГ, ИБС, ХСН) отметили 44 (63%) человека, при этом семейный анамнез был отягощен по инфаркту миокарда у 31 (44%), по инсульту — у 11 (16%), у 5 (7%) наследственность была отягощена и инфарктом, и инсультом. Среди обследованной популяции курящими были 12 (17%) человек. Избыточная масса тела и ожирение были выявлены у 53 (76%), АО (обхват талии [ОТ] у мужчин ≥102 см, у женщин ≥88 см) наблюдалось у 51 (73%) человека. Число лиц с нормальной массой тела составило 17 (24%). Дислипидемия определялась у 36 (51%) обследованных.

Функциональное состояние почек оценивалось по рСКФ и отношению альбумин/креатинин в разовой порции мочи согласно отечественным рекомендациям Ассоциации нефрологов по ХБП (2021). По результатам обследования выявлено, что уровень рСКФ, соответствовавший ХБП

СЗ наблюдался у 20 (29%) человек, была запрошена медицинская документация всех этих пациентов и выявлено персистирование снижения рСКФ в течение 3 месяцев и более. Уровень альбуминурии A0–A1 (<30 мг/г) определен у 37 (53%) обследованных, A2 (30–299 мг/г) – у 22 (31%), A3 (300–1999 мг/г) – у 11 (16%). Нефротического уровня альбуминурии в обследуемой популяции не наблюдалось.

При расчете пулированных рисков смерти от всех причин, кардиоваскулярной смерти, прогрессирования ХБП, ТПН, ОПП в зависимости от уровня рСКФ и альбуминурии, согласно рекомендациям KDIGO (2012) [2], выявлено, что низкий риск наблюдался у 32 (46%) обследованных, умеренный – у 20 (29%), высокий – у 15 (21%) и очень высокий риск – у 3 (4%).

Все обследуемые пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от степени риска: в первую подгруппу вошли лица с низким риском, во вторую – с умеренным и выше. Подгруппы обследуемых статистически не различались по полу. Подгруппу с повышенным риском составили пациенты более старшего возраста, в ней закономерно чаще встречались лица со стенокардией напряжения, ОКС в анамнезе и СД (табл. 1).

При анализе антропометрических показателей выявлено, что в подгруппе с повышенным риском чаще встречались лица с АО, хотя по окружности талии и числу пациентов с избыточной массой тела и ожирением различия не достигали статистической значимости. Средние уровни общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в обеих подгруппах превышали нормальные показатели не только для пациентов с сердечно-сосудистым риском, которых в обследуемой популяции было большинство, но

и для здоровых людей, что говорит о недостаточной информированности пациентов о липидных нарушениях или низкой приверженности к их коррекции. К сожалению, в задачи нашего исследования не входила оценка получаемой терапии. Метаболические показатели в обеих подгруппах статистически не различались (табл. 2).

По результатам корреляционного анализа выявлено, что в обследуемой популяции рСКФ имеет статистически значимую умеренную отрицательную связь с возрастом ($r=-0,51$; $p<0,05$), но не имеет связи с метаболическими показателями, а уровень альбуминурии умеренно положительно ассоциирован лишь с ТГ ($r=0,31$; $p<0,05$), его корреляция с возрастом оказалась слабой и статистически незначимой ($r=0,22$; $p>0,05$). При этом примечательно, что рСКФ и альбуминурия имеют между собой отрицательную корреляционную связь ($r=-0,29$; $p<0,05$).

При разделении обследуемой когорты пациентов по признаку наличия/отсутствия АО выяснилось, что подгруппы не различаются по возрасту и полу. В подгруппу с АО попали все пациенты с СД и ОКС в анамнезе, в ней оказалось больше курящих, страдающих АГ и ИБС, различия статистически значимы. При оценке метаболического профиля статистически значимые различия обнаружены только для уровня ТГ и глюкозы (табл. 3).

Подавляющее число лиц без АО имели низкий расчетный риск по рекомендациям KDIGO (2012), тогда как в подгруппе лиц с наличием АО таких пациентов было меньше половины, различия статистически значимы. При этом рСКФ не различалась в обеих подгруппах, а отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи было статистически значимо выше в подгруппе лиц с АО (табл. 3).

Таблица 1. Основные характеристики подгрупп в зависимости от степени риска KDIGO

Параметры	Подгруппа низкого риска (n=32)	Подгруппа умеренного риска и выше (n=38)
Возраст, лет	63 (59; 66)	68 (62; 73)*
Мужчины, n (%)	10 (31)	7 (18)
Женщины, n (%)	22 (69)	31 (82)
Курение, n (%)	4 (13)	8 (21)
АГ, n (%)	20 (63)	28 (74)
Стенокардия напряжения, n (%)	10 (31)	20 (53)*
ОКС в анамнезе, n (%)	2 (6)	8 (21)*
СД в анамнезе, n (%)	3 (9)	9 (24)*

* Различия статистически значимы.

Таблица 2. Антропометрические и метаболические показатели

Параметры	Подгруппа низкого риска (n=32)	Подгруппа умеренного риска и выше (n=38)
ИМТ, кг/м ²	28 (24; 32)	28 (25; 30)
Избыточная масса тела и ожирение, n (%)	21 (66)	32 (84)
ОТ, см	94 (83; 102)	99 (91; 105)
АО, n (%)	19 (60)	32 (84)*
ОХ, ммоль/л	6,3 (5,7; 7,1)	6,4 (5,5; 7,4)
ЛПНП, ммоль/л	4,2 (3,4; 5,2)	4,4 (3,7; 5,2)
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,5)	1,6 (1,0; 1,9)
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,6; 5,8)	5,6 (4,5; 5,7)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ТГ – триглицериды;

* различия статистически значимы.

ТАБЛИЦА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДГРУПП ПАЦИЕНТОВ С АО И БЕЗ НЕГО

Параметры	Без АО (n=19)	АО (n=51)
Возраст, лет	65 (59; 70)	67 (62; 72)
Мужчины, n (%)	5 (26)	12 (24)
ИМТ, кг/м ²	24,7 (22,3; 27,4)	29,7 (27,0; 32,0)*
ОТ, см	82 (76; 87)	101 (94; 108)*
Курение, n (%)	1 (5)	11 (22)*
АГ, n (%)	9 (47)	38 (75)*
Стенокардия напряжения, n (%)	1 (5)	29 (57)*
ОХ, ммоль/л	6,3 (5,3; 7,1)	6,4 (5,5; 7,4)
ЛПНП, ммоль/л	4,3 (3,4; 5,0)	4,2 (3,4; 5,2)
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,8; 1,4)	1,8 (1,1; 2,1)*
Глюкоза, ммоль/л	4,7 (4,2; 5,2)	6,0 (4,7; 6,0)*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 (63; 77)	68 (57; 79)
Отношение А/К, мг/г	53 (16; 55)	163 (26; 175)*
Низкий риск KDIGO 2012, n (%)	13 (68)	19 (37)*

Примечание. А/К — альбумин/креатинин; * различия статистически значимы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, ожирение сопровождается сложными метаболическими нарушениями, приводящими к многообразному повреждающему воздействию на почки. Между тем конкретные патологические механизмы, при которых ожирение нарушает функциональное состояние почек, в настоящее время не совсем известны. Более того, доказано, что у части больных с ожирением никогда не развивается ХБП, и это делает очевидным факт, что только повышенной массы тела недостаточно, чтобы вызвать повреждение почек [12]. Эти данные также согласуются с результатами нашего исследования. Несмотря на наличие ожирения далеко не у всех обследованных отмечалось нарушение функции почек. Очевидно, что ХБП при ожирении ассоциирована с другими клиническими состояниями (АГ, СД, ИБС) или пожилым возрастом [13, 14]. В современной научной литературе опубликовано множество доказательств этому. В частности, в крупном исследовании с выборкой более одного миллиона человек распространенность ХБП составила 6,11% случаев. Однако среди субъектов с ХБП в 17% была выявлена АГ, в 31% — сердечно-сосудистые заболевания (острые и хронические формы ИБС, ОНМК) и в 17% — СД [15].

Вопреки ожиданиям, в нашем исследовании мы не обнаружили значимых связей увеличения ИМТ с риском развития ХБП. Вероятно, ИМТ следует считать малоинформативным критерием, так как он совершенно не учитывает характер распределения жировой ткани [16]. Рост ИМТ может быть обусловлен набором мышечной массы, а не висцерального жира. Критериями АО являются окружность талии, отношение окружности талии к окружности бедер, а также толщина кожно-жировой складки (КЖС) трицепса, которые, по сравнению с ИМТ, являются более точными предикторами ХБП. Именно АО в большей степени повышает риск ХБП [17]. Важно, что критерии АО хорошо воспроизводимы в амбулаторной практике и не требуют специального оборудования [18].

При анализе полученных данных мы обнаружили статистически значимое увеличение частоты гипертриглицеридемии

в подгруппе с АО. Согласно данным исследований, повышение уровня триглицеридов служит важным клиническим маркером нарушений почечной гемодинамики, сопровождающихся альбуминурией [19]. Описано прямое повреждающее действие ТГ на мезангиальные клетки и подоциты. Кроме того известно, что отложение ТГ приводит к активации тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза [20, 21]. Соответственно, сочетание ожирения с альбуминурией и повышением уровня ТГ в крови оказывают взаимодополняющее влияние на функциональные возможности почек [22]. Однако при ранжировании групп в зависимости от наличия ренальной дисфункции значимой связи последней с повышением уровня ТГ нами выявлено не было.

Таким образом, в нашем исследовании у лиц с сердечно-сосудистыми факторами риска отмечена довольно высокая распространенность ХБП. Так, около трети имеют признаки ХБП СЗ, около половины — альбуминурию выше 30 мг/г креатинина в разовой порции мочи. При этом более чем у половины обследованных (54%) наблюдался выше среднего риск смерти от всех причин, кардиоваскулярной смерти, прогрессирования ХБП, ТПН, ОПП с учетом уровня рСКФ и альбуминурии (по классификации KDIGO, 2012), степень которого зависела от возраста, частоты ИБС, СД и АО. При этом именно АО ассоциировалось с наибольшей частотой ССЗ (АГ, ИБС), СД, уровнем ТГ, глюкозы и альбуминурии (но не СКФ), что обуславливает необходимость индивидуального подхода к оценке функционального состояния почек в зависимости от наличия традиционных факторов — возраста, курения, АГ, метаболических нарушений.

Полученные результаты согласуются с мнением других исследователей о разном вкладе рСКФ и альбуминурии в формирование избыточного риска и подтверждают необходимость индивидуального подхода к его расчету в зависимости от наличия традиционных факторов — возраста, АГ, дислипидемии, СД. Особое внимание необходимо проявлять к пациентам с метаболическим синдромом, основным критерием которого является абдоминальное ожирение. Диагностика абдоминального ожирения доступна в условиях первичного

приема и не требует специального оборудования. При этом оценка антропометрических показателей с расчетом ИМТ не имеет столь большого значения, как определение окружности талии. У пациентов с метаболическим синдромом важным прогностическим маркером является степень альбуминурии. Однако для уточнения отдельной роли альбуминурии и снижения рСКФ в развитии ССО требуются продленные исследования с участием большого количества пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41(Suppl. 3):S1–152.
2. Matsushita K., van der Velde M., Astor BC., et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073–81.
3. Xu Y., Li M., Qin G., et al. China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study Group; China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study Group Steering Committee. Cardiovascular Risk Based on ASCVD and KDIGO Categories in Chinese Adults: A Nationwide, Population-Based, Prospective Cohort Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021;32(4):927–37. Doi: 10.1681/ASN.2020060856. [Epub ahead of print. PMID: 33788701; PMCID: PMC8017537].
4. Piscitelli P., Mangiacotti A., Marchese N., et al. Reduced glomerular filtration rate and prior cardiovascular event entail similar risk for coronary atherosclerotic burden. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24(17):9063–70. Doi: 10.26355/eurrev.202009.22852. [PMID: 32964997].
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013;3:1–150.
6. Robles N.R., Felix F.J., Fernandez-Berges D., et al. Cross-sectional survey of the prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate, albuminuria and cardiovascular risk in a native Spanish population. *J. Nephrol.* 2013;26(4):675–82. Doi: 10.5301/jn.5000221. [Epub 2012 Oct 15. PMID: 23100180].
7. Kuhn A., van der Giet M., Kuhlmann M.K., et al. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. *Am. J. Kidney Dis.* 2021;77(3):386–96. Doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.015. [Epub 2020 Nov 14. PMID: 33197533].
8. Watanabe Y., Suda S., Kanamaru T., et al. High urinary albumin/creatinine ratio at admission predicts poor functional outcome in patients with acute ischaemic stroke. *Nephrol. (Carlton).* 2017;22(3):199–204. Doi: 10.1111/nep.12745. PMID: 26860421.
9. Moreira A.D., Velasquez-Melendez G., Ladeira R.M., et al. Association between Adiposity Indexes and Kidney Disease: Findings from the Longitudinal Study of Adult Health (Elsa-Brazil). *J. Am. Coll. Nutr.* 2021;19:1–7. Doi: 10.1080/07315724.2021.1878968. [Epub ahead of print. PMID: 33605838].
10. Su W., Wang J., Mu Y. Association Between Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Increased Urinary Albumin-Creatinine Ratio in Chinese Adults: The REACTION Study. *Diab. Metab. Syndr. Obes.* 2020;13:2965–74. Doi: 10.2147/DMSO.S257736. [PMID: 32904657; PMCID: PMC7457398].
11. Kim Y.J., Hwang S.D., Oh T.J., et al. Association Between Obesity and Chronic Kidney Disease, Defined by Both Glomerular Filtration Rate and Albuminuria, in Korean Adults. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(8):416–22. Doi: 10.1089/met.2017.0053. [Epub 2017 Aug 23. PMID: 28832275].
12. Конески К.П., Фурс С., Зоккали К. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии. *Клиническая нефрология.* 2017;1: 3–11. Bring K.P., Force S., Zokkali K. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Clinical nephrology.* 2017;1:3–11 (In Russ.).
13. Almeida L., Caetano F., Barra S., Madeira M., Mota P., Leitão-Marques A. Estimating glomerular filtration rate in acute coronary syndromes: Different equations, different mortality risk prediction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(3):223–30. doi: 10.1177/2048872615576219. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25740222.
14. Agarwal R., Bills J.E., Light R.P. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox"? *Hypertension.* 2010;56(5):893–900. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160747. Epub 2010 Sep 27. PMID: 20876448.
15. Gasparini A., Evans M., Coresh J., Grams M.E., Norin O., Qureshi A.R., Runesson B., Barany P., Årnlov J., Jernberg T., Wettermark B., Elinder C.G., Carrero J.J. Prevalence and recognition of chronic kidney disease in Stockholm healthcare. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(12):2086–2094. doi: 10.1093/ndt/gfw354. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27738231; PMCID: PMC5146708.
16. Xu T., Sheng Z., Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med.* 2017;11(3):340–348. doi: 10.1007/s11684-017-0570-3. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28791668.
17. Kovesdy C.P., Furth S.L., Zoccali C. Obesity and kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2017;9(1):e1–e3. doi: 10.4102/phcfm.v9i1.1435. PMID: 29113441; PMCID: PMC5675922.
18. Kurata M., Tsuboi A., Takeuchi M., Fukuo K., Kazumi T. Association of Metabolic Syndrome with Chronic Kidney Disease in Elderly Japanese Women: Comparison by Estimation of Glomerular Filtration Rate from Creatinine, Cystatin C, and Both. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2016;14(1):40–45. doi: 10.1089/met.2015.0085. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26535975.
19. Li Z., Woollard J.R., Wang S., Korsmo M.J., Ebrahimi B., Grande J.P., Textor S.C., Lerman A., Lerman L.O. Increased glomerular filtration rate in early metabolic syndrome is associated with renal adiposity and microvascular proliferation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301(5):F1078–87. doi: 10.1152/ajprenal.00333.2011. Epub 2011 Jul 20. PMID: 21775485; PMCID: PMC3213905.
20. Nishi H., Higashihara T., Inagi R. Lipotoxicity in Kidney, Heart, and Skeletal Muscle Dysfunction. *Nutrients.* 2019;11(7):1664. doi: 10.3390/nu11071664. PMID: 31330812; PMCID: PMC6682887.
21. Tsuruya K., Yoshida H., Nagata M., Kitazono T., Hirakata H., Iseki K., Moriyama T., Yamagata K., Yoshida H., Fujimoto S., Asahi K., Kurahashi I., Ohashi Y., Watanabe T. Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis.* 2014;233(1):260–67. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.037. Epub 2014 Jan 18. PMID: 24529154.
22. Sharma I., Liao Y., Zheng X., Kamwar Y.S. New Pandemic: Obesity and Associated Nephropathy. *Front. Med.* 2021;8:673556. doi: 10.3389/fmed.2021.673556.

Поступила 17.01.2022

Принята в печать 07.02.2022

Received 17.01.2022

Accepted 07.02.2022

Информация об авторах:

Михайлова Лариса Викторовна — к.м.н., доцент кафедры терапии медицинского института ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта». Адрес: 236016, Калининградская обл., Калининград, ул. Боткина, 4/6; e-mail: mihalysa@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5070-5955

Шупина Марина Ивановна — к.м.н., доцент кафедры терапии медицинского института ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта». Адрес: 236016, Калининградская обл., Калининград, ул. Боткина, 4/6; e-mail: mshupina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7653-2017

Сафонова Вера Сергеевна — студентка 5-го курса медицинского института ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта». Адрес: 236016, Калининградская обл., Калининград, ул. Боткина, 4/6; e-mail: vsafonova099@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8707-8876

Бутова Виктория Викторовна — студентка 4-го курса Института живых систем Балтийского федерального университета им. И. Канта. Адрес: 236041, Калининградская обл., Калининград, ул. Университетская, 2; e-mail: VButova@stud.kantiana.ru. ORCID: 0000-0002-4621-944

Шеремет Вера Викторовна — заведующая КДЛ ООО Санаторий «Янтарный берег». Адрес: 238560, Калининградская обл., Светлогорск, Калининградский пр-т, 79А. ORCID: 0000-0003-1557-0615

Information about authors:

Larisa V. Mikhailova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Therapy, Medical Institute, Immanuel Kant Baltic Federal University. Address: 4/6 Botkin st., Kaliningrad, Kaliningrad region, 236016; e-mail: mihalysa@mail.ru. ORCID 0000-0001-5070-5955

Marina I. Shupina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Therapy, Medical Institute, Immanuel Kant Baltic Federal University. Address: 4/6 Botkin st., Kaliningrad, Kaliningrad region, 236016; e-mail: mshupina@mail.ru. ORCID 0000-0002-7653-2017

Vera S. Safonova — 5th year student of the Medical Institute, Immanuel Kant Baltic Federal University. Address: 4/6 Botkin st., Kaliningrad, Kaliningrad region, 236016; e-mail: vsafonova099@gmail.com. ORCID 0000-0002-8707-8876

Viktoria V. Butova — 4th year student of the Institute of Living Systems, Immanuel Kant Baltic Federal University. Address: 4/6 Botkin st., Kaliningrad, Kaliningrad region, 236016; e-mail: VButova@stud.kantiana.ru. ORCID 0000-0002-4621-944

Vera V. Sheremet — Head of the CDL, ООО "Sanatorium "Yantarny Bereg". Address: 79A Kaliningradsky prospect, Svetlogorsk, Kaliningrad region, 238560. ORCID 0000-0003-1557-0615

МОЖЕТ ЛИ
АНЕМИЯ
ПОЛНОСТЬЮ
ЗАХВАТИТЬ
ВАШИХ
ПАЦИЕНТОВ
С ХБП?



Анемия поражает примерно 50-90%* пациентов с ХБП, её распространенность увеличивается по мере прогрессирования ХБП.¹

Если уровень гемоглобина не соответствует целевому диапазону значений, это приводит к повышению риска серьезных сердечно-сосудистых нарушений, увеличению смертности от всех причин и снижению качества жизни пациентов.²⁻¹¹

*ХБП 4-5 стадий, пациенты на программном гемодиализе
ХБП – хроническая болезнь почек

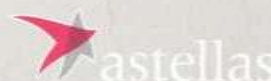
Ссылки:

1. https://library.mededtech.ru/rest/documents/nmr_18/#paragraph_11134 2. Astor BC et al. Am Heart J 2006; 151:492–500. 3. Eriksson D et al. BMC Nephrol 2016; 17:97. 4. Pulignano G et al. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2014; 15:481–490. 5. Weiner D et al. J Am Soc Nephrol 2005; 1803–1810. 6. UK Renal Registry 21st Annual Report 2017. Available at: https://www.renalreg.org/wp-content/uploads/2019/05/21st_UKRR_Annual_Report.pdf (Accessed April 2020). 7. Minutolo R et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28:3035–3045 (Supplementary information). 8. Toft G et al. J Nephrol 2020; 33:147–156 (Supplementary information). 9. Galle JC et al. Nephrol Dial Transplant 2016; 31:2073–2085. 10. Wong M et al. Clinical Kidney Journal 2019; sta091. 11. Valderábano F et al. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:89–100.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

NEPH_2021_0002_RU_APR_2021_48FRAMES

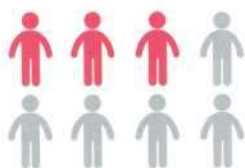


Что такое анемия

Хроническая болезнь почек (ХБП) является широко распространенным заболеванием



Из 10 человек в мире есть ХБП.¹



ХБП в России встречается у 36% пациентов старше 60 лет.¹



Распространенность и заболеваемость ХБП увеличилась почти вдвое с 1990 года.²



Согласно прогнозам, к 2040 году ХБП станет №5 причиной преждевременной смерти.^{3,4}



2/3

Сахарный диабет и высокое артериальное давление являются основными причинами развития ХБП, на них приходится две трети всех случаев.⁵

Анемия при ХБП может оказывать значительное физическое и эмоциональное влияние на пациентов



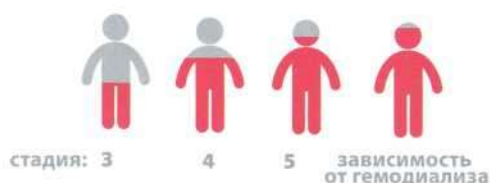
Люди с анемией при ХБП часто испытывают больше трудностей с передвижением, уходом за собой, повседневным делами, чувствуют больше боли и дискомфорта, они чаще склонны к тревожности и депрессии по сравнению с пациентами с ХБП без анемии.¹¹

на правах рекламы

Министерство здравоохранения РФ «Хроническая болезнь почек» <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/10/kr469.pdf> 2. Се Р., Бой Б., Мокдад А.Г. и др. Анализ глобального изучения бремени болезней выделяет глобальные, региональные и национальные тенденции эпидемиологии хронической болезни почек с 1990 по 2016 гг. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30078514> Kidney Int 2018;94:567-581. 3. Институт метрики и оценки здоровья (IHME). Выводы из глобального исследования бремени заболеваний 2017 г. Сиэтл, штат Вашингтон: IHME, 2018 г. Документ доступен по следующей ссылке: http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet.pdf [Дата обращения: апрель 2020 г.]. 4. Форман К.Дж. и др. Прогнозирование ожидаемой продолжительности жизни, потеря лет жизни и смертности от всех и от 250 конкретных причин: референтные и альтернативные сценарии на 2019-40 гг. для 195 стран и территорий. Lancet 2018; 392: 2052-90. 5. Национальный фонд почек. О хронической болезни почек. Документ доступен по следующей ссылке: <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease> [Дата обращения: апрель 2020 г.]. 6. Шестакова, Мартынов Распространенность Анемии у Больных Сахарным Диабетом 1 и 2 Типа с поражением почек doi: 10.14341/DM9369 7. Финибеин С., Спирович Б. Обновленная информация об анемии при ХБП и предыдущих этапах ХБП: основная программа на 2018 г. AM J Kidney Dis 2018;71: 423-425. 8. Астор Б.С., Кореш Дж., Гейс Г. и др. Функция почек и анемия как факторы риска развития ишемической болезни сердца и смертности: исследование риска развития внебольничного атеросклероза (ARIC). Am Heart J 2006;151:492-500. 9. Моханрам А., Чжан Ч., Шахинфар Ш. и др. Анемия и терминальная стадия почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией. Kidney Int 2004;66:1131-1138. 10. Национальный фонд почек. Анемия при хронической болезни почек. Документ доступен по следующей ссылке: https://www.kidney.org/atoz/content/what_anemia_ckd. [Дата

при хронической болезни почек

Анемия может являться серьёзным осложнением ХБП



Обычно усиливается частота встречаемости и степень тяжести анемии на более поздних стадиях ХБП.⁷

×2

Анемия при ХБП **удваивает риск** смертельного исхода⁸ в сравнении с таковым для пациентов без анемии при ХБП и ускоряет прогрессирование ХБП.⁹

К физическим симптомам анемии при ХБП могут относиться:¹⁰



Учащенное сердцебиение



Одышка



Ощущение головокружения



Головные боли



Ухудшение аппетита



Повышенная утомляемость



Чувство подавленности



Нарушение ясности мышления

Анемия при ХБП часто остаётся без лечения или не лечится до рекомендованных значений



Многие пациенты не получают никакого лечения.¹²

У половины пациентов с анемией при ХБП уровни **гемоглобина могут находиться за пределами рекомендованного диапазона**^{13,14}, что подвергает их риску серьезных осложнений.^{9,11}



Озабоченность по **поводу побочных** эффектов существующих вариантов лечения может привести к **снижению эффективной титрации дозы и достижения целей терапии ХБП**.^{15,16}

последнего обращения: апрель 2020 г. 11. Эрикссон Д., Голдсмит Д., Тейтсон С. и др. Перекрестный опрос пациентов с ХБП по всей Европе на тему связи качества жизни и анемии. BMC Nephrol 2016;17:97. 12. Ван и др., 2016. Анемия: дефицит железа у пациентов с хронической болезнью почек стадий 3-5ND в исследовании исходов хронической болезни почек и практических методов: частое отсутствие количественной оценки, неупорядоченные методы лечения. Clinical Kidney Journal 2019;12:101-113. 13. Тофт Г., Гейде-Йоргенсен У., ван Хаапел Г. и др. Анемия и исход клинических исследований у пациентов с хронической болезнью почек, независимых и зависящих от диализа: датское популяционное исследование. J Nephrol. 2019;33:147-156. 14. Вальдербрано Ф., Хорн У.Г., Макдугал И.С. и др. Опрос по лечению анемии в преддиализный период. Nephrol Dial Transplant 2003;18:89-100. 15. Хун С.-Ч., Линь Я.-П., Та Д.-Ч. Стимуляторы эритропоэза при хронической болезни почек: Что мы выжили за 25 лет? J Formosan Med Assoc 2014;113:3-10. 16. Renal Association. Клинические рекомендации: Анемия и хроническая болезнь почек. <https://ukki.nep.org/sites/renal.org/files/Updated-130220-Anaemia-of-Chronic-Kidney-Disease-1-1.pdf>

АО «Астеллас Фарма», 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 16, тел. +7(495) 737-07-56 NON_2021_0013_NOV_2021_48FRAMES
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Реклама

© Коллектив авторов, 2022

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

И.Т. Муркамилов^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴, Г.С. Юсупова¹, Ф.А. Юсупов⁵¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан² ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», Бишкек, Кыргызстан³ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), Москва, Россия⁵ Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности эритроцитарных индексов и структурной перестройки миокарда левого желудочка у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) в зависимости от половых различий.

Материал и методы. В исследование были включены 305 пациентов с ХГН на додиализной стадии хронической болезни почек (ХБП), 206 из них — мужчины (1-я группа) и 99 — женщины (2-я). Всем пациентам проведено общеклиническое, а также эхокардиографическое исследование.

Результаты. Пациенты 1-й группы (мужчины) имели более высокие показатели диастолического артериального давления ($P=0,004$), индексированной массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) ($P=0,005$) и гипертрофии ЛЖ ($P=0,005$), концентрического типа изменения миокарда ЛЖ ($P=0,005$) по сравнению с пациентами 2-й группы (женщины). В то же время индекс двойного произведения был достоверно выше в группе женщин ($P=0,027$). Существенное снижение содержания гемоглобина ($P=0,005$), гематокрита ($P=0,005$), числа эритроцитов ($P=0,005$), тромбоцитов ($P=0,045$) и уменьшение диаметра эритроцитов ($P=0,005$) имели место в группе женщин. Одновременно в этой группе отмечалось ошутимое замедление скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($P=0,005$) и снижение относительной плотности мочи ($P=0,005$). Тесная взаимосвязь обнаружена между диаметром эритроцитов и величиной СКФ как у мужчин, так и у женщин. В общей группе между диаметром эритроцитов и уровнем двойного произведения регистрировалась отрицательная связь ($r=-0,156$; $P=0,016$). В группе как мужчин, так и женщин уменьшение диаметра эритроцитов сопровождалось ростом индекса массы миокарда ЛЖ ($r=0,167$; $P=0,033$ и $r=0,264$; $P=0,020$ соответственно).

Заключение. Уменьшение диаметра эритроцитов, снижение концентрации гемоглобина у пациентов с ХГН женского пола сопровождается достоверным замедлением СКФ и увеличением сердечно-сосудистого риска (потребность миокарда в кислороде), в группе пациентов мужского пола — развитием концентрического типа ремоделирования и концентрической гипертрофии ЛЖ, увеличением концентрации мочевой кислоты плазмы.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, эритроцитарные индексы, скорость клубочковой фильтрации, гипертрофия левого желудочка

Вклад авторов: Муркамилов И.Т. — анализ полученных данных, написание текста. Айтбаев К.А. — редактирование текста. Фомин В.В. — разработка концепции и дизайна. Юсупова Г.С. — анализ полученных данных. Юсупов Ф.А. — анализ полученных данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупова Г.С., Юсупов Ф.А. Клиническое значение эритроцитарных индексов при хроническом гломерулонефрите. Клиническая нефрология. 2022;1:33–40

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.33-40>

© Team of authors, 2022

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ERYTHROCYTE INDICES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

I.T. MURKAMILOV^{1,2}, K.A. AITBAEV³, V.V. FOMIN⁴, G.S. YUSUPOVA¹, F.A. YUSUPOV⁵¹ I.K. AKHUNBAEV KYRGYZ STATE MEDICAL ACADEMY, BISHKEK, KYRGYZSTAN² KYRGYZ-RUSSIAN SLAVIC UNIVERSITY, BISHKEK, KYRGYZSTAN³ SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF MOLECULAR BIOLOGY AND MEDICINE, BISHKEK, KYRGYZSTAN⁴ SECHENOV UNIVERSITY, MOSCOW, RUSSIA⁵ OSH STATE UNIVERSITY, OSH, KYRGYZSTAN

OBJECTIVE: EVALUATION OF THE CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ERYTHROCYTE INDICES AND STRUCTURAL RESTRUCTURING OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS DEPENDING ON GENDER DIFFERENCES.

MATERIAL AND METHODS. A TOTAL OF 305 PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS (CGN) AT THE PRE-DIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) WERE INCLUDED IN THE STUDY, THERE WERE 206 MEN (GROUP 1) AND 99 WOMEN (GROUP 2). ALL PATIENTS UNDERWENT GENERAL CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC EXAMINATIONS.

RESULTS. PATIENTS OF GROUP 1 (MEN) HAD HIGHER DIASTOLIC BLOOD PRESSURE ($P=0,004$), INDEXED LEFT VENTRICULAR (LV) MYOCARDIAL MASS ($P=0,005$), LV HYPERTROPHY ($P=0,005$), AND CONCENTRIC LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY ($P=0,005$) COMPARED WITH PATIENTS OF GROUP 2 (WOMEN). AT THE SAME TIME, THE DOUBLE PRODUCT INDEX WAS SIGNIFICANTLY HIGHER IN THE GROUP OF WOMEN ($P=0,027$). A SIGNIFICANT DECREASE IN THE HEMOGLOBIN LEVEL ($P=0,005$), HEMATOCRIT ($P=0,005$), THE NUMBER OF ERYTHROCYTES ($P=0,005$), PLATELETS ($P=0,045$) AND A DECREASE IN THE DIAMETER OF ERYTHROCYTES ($P=0,005$) WERE DETECTED IN THE GROUP OF WOMEN. AT THE SAME TIME, IN THIS GROUP, THERE WAS A NOTICEABLE SLOWDOWN IN THE GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) ($P=0,005$) AND A DECREASE IN THE RELATIVE URINE DENSITY ($P=0,005$). A CLOSE RELATIONSHIP BETWEEN THE DIAMETER OF ERYTHROCYTES AND THE GFR VALUE IN BOTH MEN AND WOMEN WAS FOUND. IN THE GENERAL GROUP, A NEGATIVE RELATIONSHIP BETWEEN THE ERYTHROCYTE DIAMETER AND THE DOUBLE PRODUCT INDEX WAS RECORDED ($r=-0,156$; $P=0,016$). BOTH IN THE GROUP OF MEN AND WOMEN, A DECREASE IN THE ERYTHROCYTE DIAMETER WAS ACCOMPANIED BY AN INCREASE IN LVMMI ($r=0,167$; $P=0,033$ AND $r=0,264$; $P=0,020$, RESPECTIVELY).

CONCLUSION. A DECREASE IN THE ERYTHROCYTE DIAMETER, A DECREASE IN THE HEMOGLOBIN LEVEL IN FEMALE PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WERE ACCOMPANIED BY A SIGNIFICANT SLOWDOWN IN GFR AND AN INCREASE IN CARDIOVASCULAR RISK (MYOCARDIAL

OXYGEN DEMAND), AND IN THE GROUP OF MALE PATIENTS — WITH THE DEVELOPMENT OF A CONCENTRIC REMODELING AND CONCENTRIC LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY, AN INCREASE IN THE PLASMA URIC ACID LEVEL.

KEY WORDS: CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS, ERYTHROCYTE INDICES, GLOMERULAR FILTRATION RATE, LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY

Authors' contribution:

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

Authors' contributions: Murkamilov I.T. — analysis of received data, writing text. Altbaev K.A. — text editing analysis of the received data, writing text.

Fomin V.V. — concept and design development. Yusupova G.S. — analysis of the received data. Yusupov F.A. — analysis of the received data, writing text.

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Murkamilov I.T., Altbaev K.A., Fomin V.V., Yusupova G.S., Yusupov F.A. Clinical value of erythrocytic indices in chronic glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*. 2022; 1: 33–40.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.33-40>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) остается одной из актуальных медицинских и социальных проблем вследствие ее высокой распространенности и прогрессирующего характера патологического процесса, в конечном итоге заканчивающегося развитием у пациента почечной недостаточности (ПН) [1, 2]. Среди причин, приводящих к развитию ХБП, хронические гломерулонефриты (ХГН) занимают лидирующие позиции, а по некоторым данным, даже выходят на первое место [3–5]. Вместе с тем при ХГН скорость прогрессирования ПН зависит и от выраженности неиммунных факторов, в частности анемии [6]. Малокровие, связанное с патологией почек, может обнаруживаться на ранней стадии болезни [7, 8]. По результатам отдельных исследований, анемия при ХБП может наблюдаться при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более 90 мл/мин/1,73 м² у мужчин и свыше 70 мл/мин/1,73 м² у женщин [8, 9]. При выраженном снижении функции почек практически у всех больных ХБП развивается анемия. Спад содержания гемоглобина (Hb) связан с уменьшением продукции эритропоэтина, который сопровождает замедление СКФ, а также изменение вариабельности уровня Hb при различных режимах СКФ [10, 11]. Так, самый низкий уровень Hb находят при ренопривном состоянии, т.е. среди пациентов, страдающих ХГН, и лиц, которые начали диализ при низкой остаточной функции почек.

Анемия при ХГН характеризуется наличием нормохромных нормоцитарных эритроцитов в периферической крови, гипоплазией эритроидных клеток в костном мозге и относительно низким содержанием ретикулоцитов [12, 13–15]. Несмотря на довольно многочисленные исследования анемического синдрома при ХБП, вопрос о клиническом значении эритроцитарных индексов при ХГН на ранней додиализной стадии заболевания изучен недостаточно. Не до конца решен вопрос об особенностях клинико-лабораторных проявлений анемии в зависимости от половых различий при ХБП, обусловленной гломерулонефритом. Результаты проводимых клинических исследований в этом направлении неоднозначны, что, по-видимому, объясняется гетерогенностью исследуемых групп пациентов с ХБП и различными методологическими подходами. Вклад нефрогенной анемии определен в основном у пациентов с ХБП, находящихся на этапе лечения диализом [16, 17]. В то же время влияние почечной анемии на течение ХГН на ранней стадии заболевания изучено недостаточно.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности эритроцитарных индексов и структурной перестройки миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХГН в зависимости от половых различий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленных задач обследованы 305 пациентов с установленным клиническим диагнозом ХГН, которым проведено комплексное клинико-инструментальное и лабораторное вмешательство. Возраст пациентов варьировался от 17 до 65 лет (средний возраст — 35,4±12,2 года). В исследование не включались лица с сахарным диабетом, находившихся на антианемической терапии или этапе почечной заместительной терапии, болезнями системы крови, сопровождающимися изменениями эритроцитарных индексов периферической крови.

Тип исследования — случай–контроль. Все обследованные лица в зависимости от половых различий были подразделены на две группы. В 1-ю группу (n=206) вошли пациенты с ХГН мужского пола, во 2-ю (n=99) — лица с ХГН женского пола. Всем пациентам проводили сбор анамнеза (длительность течения мочевого синдрома, артериальной гипертензии — АГ и ХБП). Артериальное давление (АД) измеряли по методу Короткова, выполняли подсчет числа сердечных сокращений (ЧСС). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по общепринятой формуле. Лабораторное обследование включало измерение показателей периферической крови с оценкой эритроцитарных индексов: определение уровня гемоглобина (Hb, г/л), гематокрита (Ht, %), ретикулоцитов (%), числа ($\times 10^{12}/л$) и диаметра (мкм³) эритроцитов с оценкой содержания Hb в эритроцитах (MHC, pg), средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC, г/дл), среднего корпускулярного объема эритроцитов (MCV, мкм³), числа тромбоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Дополнительно исследовали параметры биохимического анализа крови всех пациентов, такие как концентрация электролитов, холестерина, мочевой кислоты, фибриногена, С-реактивного (СРБ) и общего белка, антистрептолизина-О и креатинина. Кроме того, анализировали величины суточной протеинурии и относительной плотности мочи. Стадии ХБП определяли на основании СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI, 2011 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [18].

Характер структурных изменений сердца выявляли с помощью неинвазивного ультразвукового эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования на аппарате «Sequoia-512» корпорации «Siemens-Acuson» (Германия, США) по общепринятой методи-

ке. При этом оценивали толщину стенок, размеры полости ЛЖ, диаметр левого предсердия (см) из парастерниального доступа по длинной оси ЛЖ. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, см) в диастолу, определяли конечный диастолический (КДР, см) и конечный систолический размеры (КСР, см) ЛЖ. Исследовали также фракцию выброса (ФВ, %). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux et al. (1986): $ММЛЖ (г) = 0,8 \cdot [1,04 \cdot (КДР + МЖП + ЗСЛЖ) - КДР^3] + 0,6$ [19].

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и типов ремоделирования миокарда определяли в соответствии с рекомендациями ЕОК от 2013 г. [20]. Для оценки ГЛЖ рассчитывали ИММЛЖ, верхнее значение нормы которого составило для женщин 95 г/м^2 , для мужчин — 115 г/м^2 . Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали для каждого больного как $(МЖП + ЗСЛЖ) / КДР \text{ ЛЖ}$. За увеличение ОТС принимали величину более 0,42 [20]. В зависимости от величины ИММЛЖ и ОТС выделены следующие типы структурного состояния геометрии ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ (ОТС < 0,42; нормальный ИММЛЖ), концентрическое ремоделирование (ОТС > 0,42; нормальный ИММЛЖ), концентрическая гипертрофия (ОТС > 0,42; ИММЛЖ больше нормы), эксцентрическая гипертрофия (ОТС < 0,42; ИММЛЖ больше нормы). Показатель «двойное произведение» (ДП), являющийся объективным отражением обменных процессов в миокарде, рассчитывали по формуле: $ДП = ЧСС \times СД / 100$ (усл. ед.). За сердечно-сосудистые осложнения принимали верифицированные случаи стабильной

стенокардии, перенесенные инсульты и рубцовые изменения на электрокардиографии.

При статистическом анализе использован стандартный пакет программ «Statistica 10,0», предусматривающий возможность пара- и непараметрического анализа. Значимость различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента (для переменных с нормальным распределением) и теста Манна–Уитни (для переменных с непараметрическим распределением) [21]. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением, медиана (25–75%) — для переменных с непараметрическим распределением. Для оценки корреляционной взаимосвязи применялся способ Пирсона. Уровнем статистической достоверности считалось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование базировалось на комплексной оценке эритроцитарных индексов периферической крови и их клинического значения в стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХГН на додиализной стадии заболевания.

В табл. 1 представлена общая клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование. Из нее видно, что в обеих группах доля лиц с гипертоническим, латентным, нефротическим и смешанным типами ХГН была схожей. Однако пациенты с гематурическим гломерулонефритом в группе женщин отсутствовали. Исходно в группе мужчин число пациентов с 1-й стадией ХБП достоверно преобладало по сравнению с женщинами (табл. 1). Примечательно, что численность пациентов с АГ в обследованных выборках существенно не различалась.

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Клинические типы ХГН	Мужчины (n=206)	Женщины (n=99)	p=
Гематурический, n (%)	4 (2,0)	-	
Гипертонический, n (%)	74 (36,0)	32 (32,3)	0,492
Латентный, n (%)	31 (15,0)	19 (19,2)	0,375
Нефротический, n (%)	66 (32,0)	35 (35,4)	0,601
Смешанный, n (%)	31 (15,0)	13 (13,1)	0,640
Стадии хронической болезни почек, NKF KDOQI (2002)			
1, n (%)	103 (50,0)	35 (35,4)	0,013
2, n (%)	54 (26,0)	29 (29,3)	0,580
3 «А», n (%)	16 (7,8)	12 (12,1)	0,005
3 «Б», n (%)	15 (7,2)	14 (14,1)	0,005
4, n (%)	12 (6,0)	8 (8,1)	0,069
5, n (%)	6 (3,0)	1 (1,0)	0,005
Степень повышения артериального давления, мм рт.ст.			
1-я степень АГ, n (%)	49 (23,7)	21 (21,2)	0,560
2-я степень АГ, n (%)	32 (15,5)	13 (13,1)	0,640
3-я степень АГ, n (%)	16 (7,7)	5 (5,0)	0,087
Анемия, n (%)	44 (21,3)	36 (36,3)	0,002
Гиперурикемия, n (%)	48 (23,3)	27 (27,2)	0,445
Сердечно-сосудистые осложнения, n (%)	28 (13,5)	9 (9,0)	0,222

Примечание. NKF KDOQI — National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, ХБП — хроническая болезнь почек, ИМТ — избыточная масса тела, АГ — артериальная гипертензия; n — число пациентов.

В группе женщин численность пациентов, имеющих лабораторные признаки анемии, была достоверно выше (36,3 против 21,3%; $p=0,002$) по сравнению с таковой мужского пола. Межгрупповых различий по частоте гиперурикемии получено не было. В то же время в когорте мужчин преобладали пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (табл. 1). Важно отметить, что в обследованных группах увеличение уровня мочевой кислоты сыворотки крови регистрировалось уже на ранних стадиях ХБП.

Как видно из табл. 2, исходно пациенты, включенные в исследование по возрасту, продолжительности болезни, ИМТ, ЧСС и ДП, достоверно не различались. Тенденция увеличения уровня систолического (137±25 против 131±26 мм рт.ст.; $p=0,050$) и среднего (46±8 против 44±6 мм рт.ст.; $p=0,050$) АД отмечалась в группе лиц мужского пола (табл. 2). Одновременно в той же группе показатели диастолического АД были достоверно выше (89±15 против 83±16 мм рт.ст.; $p=0,004$) по сравнению с таковыми у женщин (табл. 2). Напротив, во 2-й группе (женского пола) отмечено ощутимое повышение индекса ДП (122,4±26,2 против 114,8±26,6 ЕД; $p=0,027$) по сравнению с 1-й группой (мужского пола).

Дальнейший внутигрупповой анализ показал, что в когорте лиц мужского пола показатели ИММЛЖ были существенно выше (159,0±43,0 против 139,8±46,2 г/м³; $p=0,027$), а также чаще выявлялись признаки ГЛЖ (82,5 против 79,8%; $p=0,005$), чем в группе женщин. Следует отметить тот факт, что как в 1-й, так и во 2-й группе распространенным типом структурной перестройки миокарда ЛЖ оказался эксцентрический вариант ГЛЖ. Однако доля лиц с концентрическим типом ГЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ достоверно чаще регистрировались также у лиц мужского пола (табл. 2).

При рассмотрении параметров периферической крови (табл. 3) в группе лиц женского пола выявлялись статистически значимые снижения содержания Hb (125,7±21,2 против 144,2±21,8 г/л; $p=0,005$), Ht (36,9±4,83 против 41,1±5,51%; $p=0,005$), числа тромбоцитов (240,1±29,8х10⁹/л против

247,3±28,0х10⁹/л; $p=0,045$), эритроцитов (4,23±0,45х10¹²/л против 4,64±0,52 х10¹²/л; $p=0,005$), диаметра эритроцитов (5,65±0,82 против 6,0±0,65 мкм; $p=0,005$), MCH (29,0±2,20 против 30,7±2,08 пг; $p=0,005$), MCHC (33,5±2,29 против 34,5±2,23 г/дл; $p=0,005$) и MCV (86,4±2,70 против 88,4±2,77 мкм³; $p=0,005$) по сравнению с мужчинами. У женщин также отмечено статистически значимое увеличение числа ретикулоцитов в периферической крови по сравнению с таковым у лиц мужского пола (4,57±1,24 против 4,25±1,16%; $p=0,036$ соответственно). Следует отметить, что концентрация железа сыворотки крови между группами достоверно не различалась. Примечательно, что показатели ретикулоцитарного индекса были схожими (табл. 3). Однако более высокие значения СОЭ были свойственны лицам женского пола.

По результатам исследования в группе мужчин среднее значение содержания натрия крови было существенно выше по сравнению с таковым у женщин (141,5±5,81 против 139,1±5,79 ммоль/л; $p=0,003$ соответственно). Концентрации холестерина, калия, кальция, общего белка и фибриногена крови в обеих группах были схожими. В группе мужчин уровень мочевой кислоты сыворотки крови был достоверно выше (0,38±0,09 против 0,33±0,10 ммоль/л; $p=0,002$). Доля лиц с высоким содержанием СРБ и антистрептолизина-0 сыворотки в группе как мужчин, так и женщин были одинаковыми. Полученная межгрупповая разница в показателях креатинина сыворотки крови и величине суточной экскреции белка с мочой не достигала статистически значимого порога (табл. 3). Существенное замедление СКФ: 69,2 (42,2–98,6) против 89,9 (62,0–113,0) мл/мин/1,73 м² ($p=0,005$), и снижение относительной плотности мочи: 1010 (1008–1012) против 1011 (1009–1013) ЕД ($p=0,005$), были свойственны лицам женского пола.

С учетом возможности влияния индекса эритроцитов на тяжесть азотовыделительной функции почек нами проведен корреляционный анализ между показателями СКФ и лабораторными параметрами периферической крови как внутри каждой группы, так и в общей выборке. Как следует из табл. 4,

Таблица 2. Клинико-лабораторные параметры обследованных пациентов с ХБП

Параметры	Показатели		
	мужчины (n=206)	женщины (n=99)	P
Возраст, годы	35,4±12,7	35,2±11,0	0,865
Длительность заболевания, годы	5 (2–9)	5 (3–11)	0,481
Индекс массы тела, кг/м ²	26,0±7,9	25,2±5,0	0,333
ЧСС, уд/мин	77±9	78±8	0,429
Систолическое АД, мм рт.ст.	137±25	131±26	0,050
Диастолическое АД, мм рт.ст.	89±15	83±16	0,004
Среднее АД, мм рт.ст.	46±8	44±6	0,050
Двойное произведение, ЕД	105,2±25,2	101,6±23,7	0,232
Индекс ДП, ЕД	114,8±26,6	122,4±26,2	0,027
Индексированная ММЛЖ, г/м ³	159,0±43,0	139,8±46,2	0,005
Нормальная геометрия ЛЖ	33 (16,0)	19 (19,2)	0,256
ГЛЖ	170 (82,5)	79 (79,8)	0,805
Эксцентрическая ГЛЖ	154 (90,6)	76 (96,2)	0,058
Концентрическая ГЛЖ	16 (9,4)	3 (3,8)	0,005
Концентрическая ремоделирование	3 (2,5)	1 (1,0)	0,028

не выявлены какие-либо связи между содержанием ретикулоцитов периферической крови и величиной СКФ. В то же время корреляционный анализ как в общей, так и в отдельных подгруппах пациентов выявил отчетливую связь между диаме-

тром эритроцитов и величиной СКФ (табл. 4). Схожая связь между МСНС и СКФ обнаружена в общей группе ($r=-0,184$; $p=0,003$). Наличие тесной корреляционной связи отмечено между средним объемом эритроцита и СКФ в общей ($r=-0,206$;

ТАБЛИЦА 3. ПАРАМЕТРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ И БИОХИМИЧЕСКОЙ КРОВИ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Параметры	Показатели		
	мужчины (n=206)	женщины (n=99)	p=
Гемоглобин, г/л	144,2±21,8	125,7±21,2	0,005
Гематокрит, %	41,1±5,51	36,9±4,83	0,005
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	247,3±28,0	240,1±29,8	0,045
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,64±0,52	4,23±0,45	0,005
Диаметр эритроцита, мкм ³	6,0±0,65	5,65±0,82	0,005
МСН, пг	30,7±2,08	29,0±2,20	0,005
МСНС, г/дл	34,5±2,23	33,5±2,29	0,005
MCV, мкм ²	88,4±2,77	86,4±2,70	0,005
Ретикулоциты, ‰	4,25±1,16	4,57±1,24	0,036
Ретикулярный индекс, %	7,23±2,13	6,85±1,93	0,167
СОЭ, мм/ч	10 (4-26)	18 (8-30)	0,005
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	18,1±6,97	16,9±6,47	0,053
Холестерин, ммоль/л	5,25 (4,10-7,35)	5,54 (4,53-7,27)	0,258
Калий, ммоль/л	4,59±0,65	4,53±0,63	0,468
Кальций, ммоль/л	1,54±0,59	1,58±0,60	0,708
Натрий, ммоль/л	141,5±5,81	139,1±5,79	0,003
Общий белок, г/л	53,3±14,4	56,2±11,6	0,116
Мочевая кислота, ммоль/л	0,38±0,09	0,33±0,10	0,002
СРБ, п (%)	45 (22)	20 (20)	0,344
Фибриноген, мг/л	5328 (3330-7770)	5550 (3996-6660)	0,295
Антистрептолизин-0, п (%)	62 (30)	30 (30)	0,628
Креатинин крови, мкмоль/л	97,5 (81,0-137,5)	91,0 (68,0-139,0)	0,071
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	89,9 (62,0-113,0)	69,2 (42,2-98,6)	0,005
Относительная плотность мочи, ЕД	1011 (1009-1013)	1010 (1008-1012)	0,005
Протеинурия, г/сут.	2,187 (0,626-6,656)	2,451 (0,878-4,236)	0,951

ТАБЛИЦА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ ЭРИТРОЦИТАРНЫМИ ИНДЕКСАМИ КРОВИ И ВЕЛИЧИНОЙ СКФ В ДВУХ ГРУППАХ

Независимые переменные	Общая группа (n=305)		Мужчины (n=206)		Женщины (n=99)	
	СКФ, мл/мин/1,73 м ²					
	r=	p=	r=	p=	r=	p=
Ретикулоциты, ‰	0,003	0,958	0,068	0,364	0,070	0,514
Диаметр эритроцитов, мкм ³	-0,288*	0,005	-0,295*	0,005	-0,215*	0,043
МСНС, г/дл	-0,184*	0,003	0,126	0,094	0,187	0,079
MCV, мкм ²	-0,206*	0,001	-0,187*	0,013	0,099	0,353
МСН, пг	-0,241*	0,005	-0,216*	0,004	0,162	0,128
Индексированная масса миокарда ЛЖ, г/м ²						
	r=	p=	r=	p=	r=	p=
Диаметр эритроцитов мкм ³	0,091	0,876	-0,167*	0,033	-0,264*	0,020
Величина двойного произведения, ЕД						
Диаметр эритроцитов мкм ³	-0,156*	0,016	-	-	-	-

Примечание. r – корреляция; p – достоверность.

$p=0,001$) и в группе мужчин ($r=-0,187$; $p=0,013$). Указанные взаимовлияющие сдвиги выявлены также между индексом МСН и СКФ ($r=-0,241$; $p=0,005$ в общей группе и $r=-0,216$; $p=0,004$ в группе мужчин). Как видно из табл. 4, корреляционные связи между эритроцитарными индексами и СКФ, за исключением диаметра эритроцитов, в группе женщин получены не были.

Как отмечено, в общей выборке между диаметром эритроцитов и уровнем расчетной СКФ регистрировалась отрицательная связь ($r=-0,288$; $p=0,005$). Одновременно в группе как мужчин, так и лиц женского пола уменьшение диаметра эритроцитов сопровождалось снижением расчетной СКФ ($r=-0,295$; $p=0,005$ и $r=-0,215$; $p=0,043$ соответственно). В исследуемых подгруппах отмечена зависимость между уменьшением диаметра эритроцитов и увеличением индекса массы миокарда ЛЖ (табл. 4). Однако существенная корреляционная связь прослеживалась между уменьшением диаметра эритроцитов и потребностью миокарда в кислороде, т.е. индекса двойного произведения в общей выборке ($r=-0,156$; $p=0,016$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из значимых и независимых факторов риска прогрессирования ХГН является анемия [22, 23]. Для диагностики и дальнейшего контроля анемии у больных ХГН имеют значение уровень Hb (степень анемии) и следующие индексы красной крови: MCV, МСН, ретикулоцитарное число (эритропоэтическая активность). Для оценки тканевых запасов железа измеряют его уровень в сыворотке крови [22, 23]. Кроме того, целесообразно исследование СРБ крови больных ХГН как острофазового параметра для выявления и оценки воспаления. При обнаружении повышения содержания СРБ показано обследование больного ХГН на предмет выявления сопутствующего или сохраняющегося воспалительного процесса, проведения последующего антибактериального и/или противовоспалительного лечения перед началом терапии эритропоэтином. Критерием диагноза анемии у больных ХГН на додиализной стадии служит снижение концентрации Hb менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин [24]. Традиционно считалось, что нормоцитарная, нормохромная анемия при ХГН развивается при достаточно выраженной ПН с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² и достигает максимальной выраженности к диализному периоду [25, 26]. Однако, как показал ряд исследований, это не соответствует истине [27, 28]. У пациентов с ХГН анемия развивается еще до развития азотемии при больших показателях протеинурии, гиперлипидемии, а в стадии гиперкреатининемии встречается почти в 95% случаев. Примечательно, что в наших исследованиях большинство пациентов представлены на 1-й и 2-й стадиях ХБП. Вместе с тем доля лиц с протеинурическим типом ХГН была также многочисленной (табл. 1). Наличие анемии может вызывать патологическую гиперактивацию симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, способствующих развитию у пациентов на додиализном этапе ХГН протеинурии до нефротического уровня, внутрисердечной гипертензии, наступлению терминальной ПН [29]. Этот факт находит подтверждение и в наших исследованиях, т.е. у лиц женского пола снижение содержания Hb и уменьшение эритроцитарных индексов достоверно ассоциируются с ощутимым замедлением СКФ (табл. 3) с одной стороны, а наличие тесной прямой связи между спадом азотовыделительной функции почек и

уменьшением диаметра эритроцитов — с другой (табл. 4). В ряде популяционных и эпидемиологических работ показано, что даже небольшое снижение концентрации Hb ассоциируется с отчетливым увеличением градиента ХБП [29, 30]. В то же время установлено, что коррекция анемии препаратами эритропоэтина может отсрочить сроки наступления диализной терапии [30, 31]. При этом следует отметить, что анемия при ХГН имеет двоякую клиническую значимость. Поздняя диагностика анемии приводит к более быстрому прогрессированию ХГН и увеличению частоты сердечно-сосудистых событий, более ранней инвалидизации и смерти. В частности, анемия ускоряет структурно-функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе. По данным отдельных авторов, сердечно-сосудистые события выявляются у 27% пациентов при уровне СКФ более 50 мл/мин/1,73 м² [32, 33]. Возникающая на фоне анемии гипоксия приводит к периферической вазодилатации и снижению сосудистого сопротивления, что в свою очередь ведет к снижению периферического кровотока. Однако далее в ответ на гипотензию включаются механизмы вазоконстрикции не только периферических, но и как результат активации симпатической нервной системы, ренальных сосудов, что приводит к замедлению кровотока и ишемии почечной паренхимы. В то же время увеличивается выработка антидиуретического гормона. Указанные процессы приводят к задержке жидкости в организме и гипervолемической нагрузке миокарда, в последующем — к дилатации полостей сердца. Среди наших пациентов (табл. 2) распространенным типом структурных изменений миокарда оказалась эксцентрическая ГЛЖ, с развитием которой связано формирование расширения полостей сердца и интрадиализное падение АД. Таким образом, анемия независимо влияет на характер структурных изменений сердца пациентов с додиализной стадией ХГН. Из содержания табл. 2 следует, что концентрический тип структурной модификации ЛЖ чаще встречался в когорте лиц мужского пола. На наш взгляд, это связано с тем, что в группе мужчин отмечена тенденция увеличения всех параметров гемодинамики, где повышенное АД могло служить ведущим фактором перегрузки миокарда ЛЖ. Аргументом в пользу данного вывода выступает существенное увеличение ИММЛЖ в указанной группе. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что именно концентрический тип ГЛЖ приводит к развитию тяжелой ишемии миокарда и ее электрической неомогенности [34, 35]. Важно отметить, что данные по частоте развития той или иной структурной модификации ЛЖ при ХБП на додиализной стадии до сих пор остаются противоречивыми. Тем не менее уже известно, что в популяции людей, страдающих патологией почек, гиперкинетический тип кровообращения (перегрузка миокарда давлением) обуславливает возникновение концентрического типа, а анемия и гипervолемия (перегрузка миокарда объемом) — развитие эксцентрического варианта ГЛЖ. Таким образом, по результатам нашего исследования для мужчин с ХГН характерно развитие ГЛЖ преимущественно эксцентрического типа уже на додиализной стадии. По мере прогрессирования дисфункции почек увеличивается частота формирования концентрического типа ГЛЖ как прогностически неблагоприятного варианта структурных изменений ЛЖ. В группе женщин снижение концентрации Hb, Ht и уменьшение эритроцитарных индексов сопровождаются существенным снижением СКФ и присоединением эксцентрического типа ГЛЖ.

Выводы

На основании полученных нами данных можно предположить, что присутствие анемии при ХГН существенно повышает риск развития структурной перестройки ЛЖ еще на додиализной стадии заболевания. Наиболее частым проявлением структурных изменений сердца при ХГН был эксцентрический тип ГЛЖ. В то же время увеличение частоты концентрического

типа ГЛЖ у лиц мужского пола было связано с приростом АД, а эксцентрического типа ГЛЖ у женщин – с анемией и снижением СКФ. Таким образом, проблема ХГН и анемии в ассоциации с АГ остается краеугольным камнем в клинической нефрологии и требует активного изучения уже на ранней додиализной стадии ХБП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mukhin N.A. Nephrology. National leadership. Short edition. M., 2016. 608 p.
- Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kaysukov I.G., et al. Epidemiology and social-economical aspects of chronic kidney disease. *Nephrol.* 2006;10(1):7–13.
- Minutolo R., Locatelli F., Gallieni M., et al. Anaemia management in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients: a multicentre prospective study in renal clinics. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28(12):3035–45. Doi: 10.1093/ndt/gft338.
- Delanaye P., Glaznick R.J., De Zee M.E. Epidemiology of chronic kidney disease: think (at least) twice! *Clin. Kidney J.* 2017;10(3):370–74. Doi:10.1093/ckj/gfw154.
- Lehman T.Yu., Germash E.I., Kilmetova R.R., et al. Chronic kidney disease: problems and their solution. *Bull. Bashk. State Med. Univ.* 2014;(Annex 1):64–72.
- Altbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., et al. The nephrogenic anemia: progression in comprehension of pathophysiology and a potential of the new approaches to safe therapy. *Klin. Lab. Diagn.* 2017;62(12):735–41. Doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-12-735-741.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;47(Suppl. 3):S1–146.
- Vilderrahm F., Hörl W.H., Macdougall I.C., et al. Pre-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18:89–100. Doi: 10.1093/ndt/18.1.89.
- Zadravil J., Pavel H. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc, Czech. Repub.* 2015;159(2):197–202. Doi: 10.5507/bp.2013.093.
- McClellan W., Aronoff S.L., Bolton W.K., et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004;20(9):1501–10. Doi: 10.1185/030079904X2763.
- Kozlovskaya L.V., Milovanov Yu.S., Fomin V.V., et al. Cardiovascular effects of erythropoietin in patients with a conservative stage of chronic renal failure. *Doctor.* 2004;10:57–9.
- Altbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Anemia of chronic kidney disease: novel physiological approaches to therapy based on stimulation of hypoxic response. *Almanac of Clin. Med.* 2017;45(7):565–74. Doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-565-574.
- Gasumov M.Z., Kalomyitseva M.N., Batiushin M.M. The Role of Uremic Intoxication in the Development of Cardiovascular Remodeling in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3a–5d. *Rus. Arch. Int. Med.* 2021;11(5):370–79. Doi: 10.26514/2226-6704-2021-11-5-370-379.
- Milovanov Yu.S., Milovanova L.Yu., Kozlovskaya L.V. Nephrogenic anemia: pathogenesis, prognostic significance, principles of treatment. *Clin. Nephrol.* 2010;6:7–18. (Milovanov Yu.S., Milovanova L.Yu., Kozlovskaya L.V. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения. *Клиническая нефрология.* 2010;6:7–18 (In Russ.)).
- Atkinson M.A., Warady B.A. Anemia in chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2018;33(2):227–38. Doi:10.1007/s00467-017-3663-y.
- Locatelli F., Choukroun G., Fliser D., et al. Dialysis anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29(Suppl. 3):iii491–500. Doi: 10.1093/ndt/gfu176.
- Winocour C., Pippard M., Downing M., et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet.* 1986;3517:1175–78. Doi: 10.1016/S0140-6736(86)92192-6.
- Pugliese G., Solini A., Bonora E., et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes. *Atheroscler.* 2011;218(1):194–9. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.035.
- Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* 1986;57(6):450–58. [PMID: 2936235].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. The 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2013;34:28:2159–219. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi151.
- Orlov A.I. Applied statistics [Prikladnaya statistika]. M., 2006.
- Cases A., Egocheagu M.I., Tranche S., et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral in Nephrology. *Nephrol.* 2018;38(1):8–12. Doi: 10.1016/j.nefro.2017.09.004.
- Digara L.G., Hassan A., Awalu S., et al. Erythropoietic Response to Anaemia of Dialysis Native Patients with Chronic Kidney Disease in Zaria, North-West Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract.* 2018;21:189–94. Doi: 10.4103/njcp.njcp_208_17.
- Ermolenko V.M., Ivashchenko M.A. Uremia and erythropoietin. M., 2002.
- Obrador G.T., Roberts T., Peter W.L.S., et al. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States. *Kidney Int.* 2001;60:1875–84. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00002.x.
- Fishbane S., Spinnwitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am. J. Kidney Dis.* 2018;71(3):423–35. Doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.026.
- Hsu C.Y., McCulloch C.E., Carran G.C. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. Soc. Nephrol.* 2002;13:504–51.
- Milovanov Yu.S., Kozlovskaya L.V., Milovanova L.Y., et al. Risk factors for anemia in the early stages of chronic kidney disease. *Ter. Arkh.* 2017;89(6):41–7. Doi: 10.17116/terarkh.2017890641-47.
- Jungers P., Choukroun G., Oualim Z., et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001;16(2):307–12. Doi: 10.1093/ndt/16.2.307.
- Deicher R., Hurl W.H. Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003;12(2):139–43.
- Mikhail A., Brown C., Williams J.A., et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC. Nephrol.* 2017;18(1):345.
- Levin A. The role of anaemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients

- with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;17(2):207–10. Doi: 10.1093/ndt/17.2.207.
33. Levin A., Singer J., Thompson C.R., et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am. J. Kidney Dis.* 1996;27(3):347–54. Doi: 10.1016/S0272-6386(96)90357-1.
34. Akintunde A.A., Aworanti O.W. Pattern of anaemia and its correlates in Nigerians with heart failure. *Ann. Ibadan Postgrad. Med.* 2020;18(1):51–9.
35. Tomura M., Hamasaki Y., Komaru Y., et al. Prognostic significance of concentric left ventricular hypertrophy at peritoneal dialysis initiation. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):1–11. Doi: 10.1186/s12882-021-02321-1.

Поступила 02.12.2021

Принята в печать 07.02.2022

Received 02.12.2021

Accepted 07.02.2022

Информация об авторах:

Муркамилов Илхом Тиробекович — к.м.н., и. о. доцента кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан; e-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Айтбаев Кубаныч Асанович — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патологической физиологии Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан; e-mail: kaitbaev@yahoo.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Фомин Виктор Викторович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; e-mail: fomiv_vic@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Юсупова Гульнара Сулеймановна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан; e-mail: gulnara.1953@mail.ru

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии, Омский государственный университет, Омск, Кыргызстан; e-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Information about authors:

Ilkhom T. Murkamilov — Cand. Sci. (Med.), Nephrologist, Deputy Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan. E-mail: murkamilov.i@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Kubanych A. Aitbaev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Pathological Physiology, Research Institute of Molecular Biology and Medicine; Bishkek, Kyrgyzstan. Email: kaitbaev@yahoo.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Victor F. Fomin — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Faculty Therapy Department № 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Moscow, Russia. E-mail: fomiv_vic@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Gulnara S. Yusupova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, I.K. Akhunbaev KSMA; Bishkek, Kyrgyzstan e-mail: gulnara.1953@mail.ru
Furkat A. Yusupov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan; e-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

© Е.Д. Чой, 2022
УДК 614.23-021.67 (076)

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЕТОДОМ МОНОХРОМНОГО АНАЛИЗА НАНОЧАСТИЦ

Е.Д. Чой

ЦЕНТР ЕВРОПЕЙСКОЙ И ВОСТОЧНОЙ МЕДИЦИНЫ, МОСКВА, РОССИЯ

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОВ НЕИНВАЗИВНОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП) И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ХПН) ОБУСЛОВЛЕНА ВЫСОКОЙ ЧАСТОТОЙ ИХ ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ДЛИТЕЛЬНЫМ БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ И ДОРОГОВИЗНОЙ ЛЕЧЕНИЯ ДАННОЙ КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ; РАСХОДЫ НА ИХ ЛЕЧЕНИЕ СОСТАВЛЯЮТ СУЩЕСТВЕННУЮ ЧАСТЬ НАЦИОНАЛЬНЫХ БЮДЖЕТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РАЗВИТЫХ СТРАН ПРИ СОПОСТАВИМО НЕБОЛЬШОЙ ДОЛЕ ЭТИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ОБЩЕГО ЧИСЛА ВСЕХ БОЛЬНЫХ.

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕЙ РАБОТЫ СТАЛА ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТЕЙ СПЕКТРОСКОПИИ СЛЮНЫ МЕТОДОМ МОНОХРОМНОГО АНАЛИЗА НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ХАРАКТЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЕЕ СУБФРАКЦИОННОГО СОСТАВА У БОЛЬНЫХ ХБП С РАЗВИТИЕМ ХПН. ДЛЯ ЭТОГО НЕОБХОДИМО РЕШИТЬ РЯД ЗАДАЧ: РАЗРАБОТАТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ МОНОХРОМНОГО АНАЛИЗА НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТИ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ СДВИГОВ У БОЛЬНЫХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ХБП ПО ОБРАЗЦАМ РОТОГЛОТОЧНЫХ СМЫВОВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОВОДИЛИСЬ В ЦЕНТРЕ ЕВРОПЕЙСКОЙ И ВОСТОЧНОЙ МЕДИЦИНЫ С 2019 ПО 2021 Г. (БЫЛИ ОБСЛЕДОВАНЫ 39 ПАЦИЕНТОВ С ВЕРИФИЦИРОВАННЫМИ ДИАГНОЗАМИ ХБП), В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ КОТОРЫХ УСТАНОВЛЕНО, ЧТО НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫЕ СПЕКТРЫ СЛЮНЫ ЭТИХ БОЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИЗОВАЛИСЬ МНОГОМОДАЛЬНОСТЬЮ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СЛЮНЫ ПО РАЗМЕРУ И ВКЛАДУ В СВЕТОРАССЕИВАНИЕ НА КРУПНЫХ ЧАСТИЦАХ РАЗМЕРОМ БОЛЕЕ 1000 НМ, ЧТО ЯВЛЯЛОСЬ СТАТИСТИЧЕСКИ ДОСТОВЕРНЫМ ($P < 0.001$) ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА СО СПЕКТРАМИ СЛЮНЫ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И ПАЦИЕНТОВ С ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ХАРАКТЕРА БЕЗ РАЗВИТИЯ ХПН. ПОКАЗАТЕЛЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕТОДА В ОТНОШЕНИИ ХБП С ХПН СОСТАВИЛ 92%.

Выводы. ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ СЛЮНЫ НАУЧНО ОБОСНОВАНО ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК С РАЗВИТИЕМ ХПН, КОГДА СО СВОЕВРЕМЕННО ВЫСТАВЛЕННЫМ ДИАГНОЗОМ ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ БУДУТ ЯВЛЯТЬСЯ МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНЫМИ.

Ключевые слова: ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, МОНОХРОМНЫЙ АНАЛИЗ НАНОЧАСТИЦ, СЛЮНА, НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Чой Е.Д. Хроническая болезнь почек: неинвазивная диагностика хронической почечной недостаточности методом монохромного анализа наночастиц. Клиническая нефрология. 2022; 1:41–53.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.41-53>

© E.G. Choi, 2022
УДК 614.23-021.67 (076)

CHRONIC KIDNEY DISEASE: NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF CHRONIC RENAL FAILURE BY MONOCHROME NANOPARTICLE ANALYSIS

E.G. Choi

CENTER OF EUROPEAN AND ORIENTAL MEDICINE, MOSCOW, RUSSIA

THE RELEVANCE OF RESEARCH IN THE DEVELOPMENT OF METHODS FOR NON-INVASIVE LABORATORY DIAGNOSTICS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CONCOMITANT CHRONIC RENAL FAILURE IS DUE TO THE HIGH FREQUENCY OF THEIR OCCURRENCE, LONG-TERM ASYMPTOMATIC COURSE OF THE DISEASE AND THE HIGH COST OF TREATMENT FOR THIS CATEGORY OF PATIENTS; THE COST OF THEIR TREATMENT MAKES UP A SIGNIFICANT PART OF THE NATIONAL HEALTH BUDGETS OF DEVELOPED COUNTRIES WITH A COMPARATIVELY SMALL PROPORTION OF THESE PATIENTS FROM THE TOTAL NUMBER OF ALL PATIENTS.

THE AIM OF THIS WORK WAS TO ASSESS THE CAPABILITIES OF SALIVA SPECTROSCOPY BY THE METHOD OF MONOCHROME ANALYSIS OF NANOPARTICLES TO STUDY THE CHARACTERISTIC FEATURES OF ITS SUBFRACTIONAL COMPOSITION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE. TO DO THIS, IT IS NECESSARY TO SOLVE A NUMBER OF PROBLEMS: TO DEVELOP A DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR MONOCHROME ANALYSIS OF NANOPARTICLES TO DETERMINE THE SEVERITY AND PATHOPHYSIOLOGICAL ORIENTATION OF HOMEOSTATIC CHANGES IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE USING SAMPLES FROM OROPHARYNGEAL SWABS.

MATERIAL AND METHODS. STUDIES WERE CARRIED OUT AT THE CENTER FOR EUROPEAN AND ORIENTAL MEDICINE FROM 2019 TO 2021 (39 PATIENTS WITH VERIFIED DIAGNOSES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE WERE EXAMINED), DURING WHICH IT WAS FOUND THAT THE MOST TYPICAL SALIVA SPECTRA OF THESE PATIENTS WERE CHARACTERIZED BY A MULTIMODAL DISTRIBUTION OF NANOPARTICLES SALIVA IN SIZE AND CONTRIBUTION TO LIGHT SCATTERING ON LARGE PARTICLES LARGER THAN 1000 NM, WHICH WAS STATISTICALLY SIGNIFICANT ($P < 0.001$) WHEN CONDUCTING A COMPARATIVE ANALYSIS WITH SALIVA SPECTRA OF PRACTICALLY HEALTHY INDIVIDUALS AND PATIENTS WITH GENERAL SOMATIC INFLAMMATORY KIDNEY DISEASES WITHOUT THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE. THE INDICATOR OF THE DIAGNOSTIC SENSITIVITY OF THE METHOD IN RELATION TO CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH CHRONIC RENAL FAILURE WAS 92%.

CONCLUSIONS. THE USE OF LASER SPECTROSCOPY OF SALIVA IS SCIENTIFICALLY SUBSTANTIATED FOR THE NON-INVASIVE DETECTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASES WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE, WHEN, WITH A TIMELY DIAGNOSIS, THERAPEUTIC MEASURES WILL BE MOST EFFECTIVE.

KEY WORDS: CHRONIC KIDNEY DISEASE, CHRONIC RENAL FAILURE, MONOCHROME NANOPARTICLE ANALYSIS, SALIVA, NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF CHRONIC RENAL FAILURE

Conflict of interests. The author declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Choi E.G. Chronic Kidney Disease: Non-invasive Diagnosis of Chronic Renal Failure by Monochrome Nanoparticle Analysis. Clinical Nephrology. 2022; 1: 41–53

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.41-53>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследований в области разработки методов неинвазивной лабораторной диагностики хронической болезни почек (ХБП) и мониторинга сопутствующей хронической почечной недостаточности (ХПН) обусловлена высокой частотой встречаемости данных нозологических состояний среди всех видов патологии почек неинфекционной этиологии и дорогостоящим лечением пациентов данной категории: расходы на их лечение составляют существенную часть национальных бюджетов здравоохранения развитых стран при сопоставимо небольшой доле этих пациентов от общего числа всех больных [1]. По определению Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ХБП представляет собой симптомокомплекс, включающий любые структурные или функциональные нарушения почек длительностью от 3 и более месяцев, либо стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин независимо от наличия или отсутствия симптомов почечного поражения, вызванных необратимой гибелью нефронов при первичных или вторичных хронических заболеваниях почек [2]. На основании этого выделяют пять степеней развития ХБП, из которых последняя соответствует терминальной стадии ХПН [3].

Уровень заболеваемости ХБП в мире колеблется от 10 до 20% (отличается в странах с высоким и низким уровнем жизни и качеством медицинской помощи и может составлять от 100 до 600 случаев на 1 млн человек взрослого населения), что сопоставимо с распространенностью таких социально значимых патологий, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и болезни, характеризующиеся избыточной массой тела [4]. Доля больных ХБП увеличивается с возрастом, а именно: у людей старше 60 лет она диагностируется как минимум у трети обследуемых и более, в то время как в молодом и среднем возрастном диапазонах встречается намного реже [5].

Широкомасштабные статистические данные указывают на взаимосвязь ХБП с такими состояниями, как хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром и гипертоническая болезнь [6]. В РФ рандомизированных статистических данных по выявляемости ХБП нет, тем не менее многие исследовательские коллективы подтверждают высокий уровень распространенности всех стадий ХБП в любых возрастных категориях [7]. К одним из основных причин ХБП у детей относятся разнообразные виды генетически обусловленных нефропатий или поражения почек врожденного характера (цистиноз, оксалоз, синдром Альпорта, рефлюкс-нефропатия). В зрелом возрасте к ХБП могут приводить такие заболевания, как хронические гломерулонефрит и пиелонефрит, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, у пожилых людей — атеросклероз, гипертоническая болезнь, подагра и злокачественные новообразования [8]. За последние десятилетия в мировой человеческой популяции в структуре заболеваний, приводящих к ХБП, наблюдается стабильное увеличение удельного веса диабетических нефропатий, часто приводящих к осложнениям, не совместимым с жизнью [9].

С совершенствованием гемодиализных и трансплантационных технологий терминальная уремия перестала быть главной причиной смерти больных ХБП, а основными факторами стали патологические процессы, приводящие к склерозированию паренхимы почек, что во многом зависит от этиологии и степени активности основного заболевания: на фоне поражения почек при системной красной волчанке, диабете и

амилоидозе темпы прогрессирования ХБП наиболее высоки, а при хроническом пиелонефрите, подагре и поликистозе являются низкие [10]. Немаловажное значение в развитии ХБП имеют неспецифические патофизиологические процессы, запускающиеся в ответ на гибель нефронов: адаптационная ангиотензин II-зависимая гиперфузия нефронов с эффектом повышения тонуса эфферентной артериолы с одновременной вазодилатацией афферентной артериолы клубочка, а также стойкая гиперфильтрация с спровоцированным эффектом внутриклубочковой гипертензии, последующими процессами гипертрофии клубочков и их склерозированием [11]. Постоянно высокая концентрация в крови и/или моче белка, липидов, ионов кальция и фосфора, гормонов симпатoadrenalовой системы служат дополнительным патогенетическим механизмом повреждения почечной паренхимы [12].

Диагностика ХБП на ранней стадии вызывает затруднения, связанные с длительным и бессимптомным течением болезни (характерно, например, для пиелонефрита) и полиморфизмом клинических проявлений ХБП, протекающих под «маской» анемии, гипертонии, астении, подагры [13]. При таком сочетании необходимо в первую очередь исключить диагноз ХБП с помощью лабораторных методов исследования: определение максимальной относительной плотности мочи и осмолярности мочи, величины клубочковой фильтрации и уровня креатинина крови [14]. Диагностически запущенные случаи болезни обуславливают необходимость применения методов дорогостоящей заместительной почечной терапии (гемодиализа или пересадки почки), что ведет к снижению качества жизни и повышает риск преждевременной смерти пациентов [15]. Также общеизвестно, что риск сердечно-сосудистой смерти больных ХБП многократно выше, чем в общей популяции, а т.н. абсолютный риск смерти может достигать 50% и более [16]. Характерная для ХБП статистически низкая выявляемость на начальных этапах ее развития, обусловленная отсутствием программ скрининга ХБП и клинической настороженности со стороны врачей, приводит к тому, что подавляющая часть больных не знает о наличии у них патологии почек вплоть до постановки диагноза болезни в терминальной стадии [17].

Таким образом, с учетом высокого уровня заболеваемости и смертности от ХБП в любой популяции и необходимости применения дорогостоящих методов ее лечения своевременное неинвазивное выявление данной патологии на основе результатов современных лабораторных исследований обеспечит существенное замедление темпов ее прогрессирования, что является актуальной задачей здравоохранения любого государства. В развитых странах предпринимаются попытки разработки и совершенствования программ экономически эффективных и доступных методов неинвазивного лабораторного скрининга ХБП и мониторинга сопутствующей ХПН, позволяющих не только выявлять заболевания почек на ранних стадиях, но и способствовать снижению темпов прогрессирования болезни, уменьшению риска развития осложнений [19].

Таким методом может быть монохромный анализатор наночастиц (МАН) — усовершенствованная модификация метода лазерно-корреляционной спектроскопии [20], что обуславливает их широкое применение в приборах различных фирм для медицинских и биологических исследований [21]. По сравнению с другими методами медико-биологических исследований метод МАН обладает рядом существенных преимуществ: широким диапазоном исследуемых фракций, возможностью

одновременного анализа частиц разных гидродинамических диаметров (структурно-функциональный анализ молекулярных ингредиентов биологических жидкостей), учетом характера межмолекулярных взаимодействий отдельных ингредиентов, достаточностью минимального количества исследуемого биоматериала, простой процедурой подготовки образцов к анализу, высокой скоростью измерений изучаемого образца и получения качественной и количественной информации [22].

Лазерная спектроскопия в целом и МАН в частности основаны на методологии динамического светорассеяния. Для измерения таких спектров применяются методы оптического смещения на основе гетеродинамирования и исследования самобийений частот рассеянного света [23].

Метод гетеродинамирования заключается в смещении опорного лазерного излучения и излучения, рассеянного на исследуемом образце, на чувствительном элементе фотоприемника [24]. В этом случае фототок пропорционален квадрату суммы поля опорного излучения и поля рассеянного излучения [25]. Сущность метода самобийений состоит в том, что свет, рассеянный исследуемым участком образца, направляется на фотоприемник, на котором и возникают биения между различными частотными компонентами спектра падающего света [26]. При этом ток фотоприемника оказывается промодулированным по амплитуде частотами биений флуктуаций концентраций частиц под воздействием света, рассеянного на исследуемом образце от нуля до ширины спектра рассеяния [27]. Релаксация микроскопических флуктуаций концентрации частиц к равновесному состоянию описывается уравнением диффузии

$$\frac{\partial N_p}{\partial t}(r, t) = -D \cdot \Delta N_p(r, t) \quad (1.1):$$

где N_p — концентрация частиц — оператор Лапласа и D — коэффициент диффузии, который является ключевым параметром для определения размеров исследуемых частиц.

Решением уравнения диффузии в одномерном случае является экспоненциальная функция с показателем степени, содержащим коэффициент диффузии частиц D . В случае рассеяния света на флуктуациях концентрации монодисперсных частиц решением является корреляционная функция поля $g^{(1)}(\tau)$

$$g^{(1)}(\tau) = \exp\left(-\frac{\tau}{\tau}\right) \quad (1.2):$$

где τ — время релаксации флуктуаций концентрации частиц, которое обратно пропорционально характерной ширине Γ спектра мощности света.

Спектр мощности рассеянного света в случае, когда частицы в растворе одного размера представляет собой Лоренциан, максимум которого расположен на частоте возбуждающего света. Ширина Лоренциана на полувысоте равна

$$\Gamma = 2\pi(\Delta f)_{1/2} = Dq^2 \quad (1.3):$$

где D — коэффициент диффузии частиц, q — волновой вектор рассеяния света.

Метод динамического светорассеяния позволяет определять размеры частиц в моно- и полидисперсных растворах. При исследовании полидисперсных растворов, каковыми являются практически все биологические жидкости, крайне важно,

кроме определения размеров белков, агрегатов и везикулярных частиц не нарушать их целостность и концентрацию и для этого, необходимо проводить измерения в их естественной среде.

Обработка рассеянного света базируется на следующем алгоритме.

Спектр мощности рассеянного света, падающего на фотоприемник, представляет собой Лоренциан, и в случае непрерывных распределений частиц по размерам имеет следующий вид

$$S(\omega) = \int_0^\infty \frac{1}{\pi} \frac{A(\Gamma)\Gamma d\Gamma}{(\omega)^2 + (\Gamma)^2} \quad (1.4):$$

где $A(\Gamma)$ — функция распределения интенсивности рассеяния частиц по характерным для них диффузионным уширениям.

Наибольший интерес представляет вариационный метод, т.к. именно он используется в работе для обработки результатов [28].

Биологические жидкости находятся в тонком равновесии, определяемом ионной силой раствора, значением pH и рядом других факторов [29]. Это обстоятельство исключает возможность изучения распределения размеров белков, липопротеидов и агрегатов объектов в биологических жидкостях всеми классическими методами (в т.ч. методами проточной цитометрии), т.к. они требуют препарирования образцов, приводящего к изменению условий существования, входящих в них агрегатов [30]. Этому недостатка лишен метод МАН, который может применяться к исходному образцу нативной биологической жидкости (НБЖ). Метод МАН способен также обнаруживать незначительные изменения исследуемого объекта при сравнении спектров света, рассеянного образцом до и после изменения условий. Информация об исследуемом объекте методом МАН максимально достоверна, т.к. в процессе измерений состояние образца не меняется под действием внешних факторов (лазерного излучения, температуры, химических реагентов и т.д.) [31].

При патологических процессах, происходящих в организме человека, в крови увеличивается количество циркулирующих наноккомплексов, в первую очередь внеклеточных везикул, а их вид и состав различны в зависимости от вида патологии [32]. Впоследствии эти везикулы поступают во все органы и ткани организма. За работы по изучению везикулярного обмена информацией в организме в 2013 г. была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине (2013): везикулярный транспорт [33].

Для проведения исследований необходимо получить раствор слюны. Это требование связано с тем, что исследование неразбавленных образцов слюны не отвечает важному теоретическому аспекту метода МАН, а именно принципу «однократного рассеяния света» [34]. Выбор концентрации раствора слюны основан на влиянии на результат измерений нескольких факторов, а именно: высокая концентрация частиц малых размеров сказывается на детектируемых размерах, связанных с взаимодействием между молекулами белка; малая концентрация крупных частиц в объеме рассеяния влияет на низкочастотную область спектра мощности, следовательно, дополнительный пика в распределении мощности по размерам; при большой концентрации крупных частиц измерениям может мешать двукратное и многократное рассеяние; при низкой концентрации частиц в растворе уровень полезного сигнала незначительно превышает уровень шумов [35].

Для устранения возможных погрешностей при измерениях был проведен ряд тестирований НБЖ с целью определения оптимальной концентрации раствора слюны для исследований. Были получены следующие результаты: при концентрациях раствора от 1 до 10% в Фурье-спектрах мощности рассеянного света наблюдаются шумы, по порядку величины сопоставимые с уровнем полезного сигнала; с увеличением концентрации раствора с 1 до 20% мощность рассеянного света линейно возрастает; при концентрации свыше 20% мощность рассеянного света выходит на постоянный уровень. Такая зависимость может быть связана с процессом многократного рассеяния света исследуемым объектом. Исходя из полученных данных, выбран оптимальный диапазон концентраций от 10 до 20%.

Специфика исследования биологических жидкостей человека

В медицинской диагностике для установления заболевания и контроля его течения исследуют различные биологические жидкости организма: кровь, слюну, ликвор, мочу. Все эти жидкости имеют сложный белковый состав. Наибольший интерес имеет исследование слюны в виде ротоглоточных смывов по причине неинвазивности забора биоматериала у пациента.

Пациенту предлагают 30 мл физиологического раствора в разовом стакане и просят тщательно (в течение 0,5–1 минуты) прополоскать полость рта и глотки, затем сплюнуть жидкость обратно в стакан. Из полученной взвеси микропипеткой объемом 1000 мкл отбирают 1 мл в стерильную одноразовую пробирку, закупоривают и центрифугируют при 2500 об/мин в течение 5 минут 0,8 мл надосадочной жидкости осторожно (чтобы не задеть осадок) переносят в кювету спектрометра для исследования. Суть предлагаемого метода заключается в анализе рассеянного света, получаемого путем просвечивания лазером биологической жидкости человека. Лазерный луч фокусируется на образце. Белки, находящиеся в жидкости, рассеивают свет, который фиксируется детектором. По характеру изменения интенсивности рассеянного света во времени можно определить, какого размера наночастицы находятся в жидкости. Размеры детектируемых молекул зависят от наличия в организме исследуемого тех или иных заболеваний. С учетом успешности применения метода лазерно-корреляционной спектроскопии [36] в последние годы появилась возможность усовершенствования приборной базы и программного обеспечения, что легло в основу МАН.

Цель настоящей работы — оценка возможностей спектроскопии слюны методом МАН для изучения характерных особенностей ее субфракционного состава у больных ХБП с явлениями ХПН для неинвазивной дифференциальной диагностики с общесоматическими заболеваниями почек воспалительного характера без признаков ХПН. Задачи для достижения цели: разработать диагностический алгоритм МАН для определения выраженности и патофизиологической направленности гомеостатических сдвигов у больных ХБП по образцам ротоглоточных смывов, а также расчет показателей диагностической специфичности и чувствительности теста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования слюны в виде ротоглоточного смыва (РГС) методом МАН проводилось в Центре европейской и восточной медицины с 2019 по 2021 г., были обследованы 114 пациентов. Большинство обследованных (более 80%) пациентов были в

возрасте от 40 до 70 лет. Более половины из них составили женщины. Заключение о состоянии здоровья давалось на основании результатов комплексного медицинского обследования больных в медицинских учреждениях по месту жительства. Обследование пациентов с диагнозом ХБП проводили в соответствии со стандартом ведения стационарного больного, начиная с жалоб и сбора анамнеза. Всем больным выполняли традиционные лабораторные исследования (общий анализ мочи, общий и биохимический анализы крови, определение уровня С-реактивного белка, мочевины, креатинина, сахара, липидов, общего белка и фибриногена). Состояние почек оценивалось по результатам инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование, изотопная ренография, внутривенная урография).

По преобладающей симптоматике основного патологического процесса исследуемые были разделены на три группы: основную (пациенты с верифицированными случаями ХБП) — 39 случаев, группу сравнения (пациенты с общесоматическими заболеваниями почек без развития ХПН) — 35 наблюдений, и контрольную группу (практически здоровые пациенты) — 40 случаев. Всем пациентам проводилась лазерная спектроскопия слюны.

Первая группа была представлена больными с верифицированным диагнозом ХБП, среди которых наблюдались пациенты с гломерулонефритами и ХПН (8 случаев), аутоиммунными поражениями почек (саркоидоз с ХПН, 4 случая), злокачественными новообразованиями почки (9 случаев), сахарным диабетом с ХПН (7 случаев), системным атеросклерозом с ХПН (11 наблюдений).

Вторая группа состояла из пациентов с общесоматическими заболеваниями почек, среди которых наиболее часто встречались воспалительные заболевания почечных лоханок (пиелонефриты без ХПН) — 35 наблюдений.

Третья группа была представлена практически здоровыми людьми, при углубленном обследовании которых не было выявлено патологии (40 наблюдений).

Осмотр пациентов «узкими» специалистами (кардиолог, иммунолог, ревматолог и др.) проводился по показаниям.

Формирование обследуемых групп проводилось по правилам проведения клинических испытаний, у всех пациентов было взято «информированное согласие» на участие в исследованиях. Научно-исследовательская работа проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013), предварительно одобренная Комитетом по этике.

Состав установки МАН: спектрометр лазерный с длиной волны 633 нм; персональный компьютер с эксклюзивным программным обеспечением для приема сигнала с аналого-цифрового преобразователя и последующей обработки результатов исследования; лабораторная посуда для подготовки образцов к исследованию [37].

Спектрометр МАН состоит из следующих узлов: оптический блок; кювета для исследования биологической жидкости; гелий-неоновый лазер (длина волны — 633 нм); фотоприемник; аналого-цифровой преобразователь (АЦП); блок питания.

Оптический блок спектрометра состоит из оптических элементов, фокусирующих лазерный на кювету с исследуемым образцом биологической жидкости и собирающих рассеянный свет от кюветы с находящейся в ней исследуемой НБЖ на фотоприемное устройство [38]. Оптический блок

спектрометра выполняет фиксацию положения лазера, фотоприемного устройства и элементов формирующей оптики. Лазерный модуль состоит из гелий-неонового лазера и блока его питания. Фотоприемное устройство предназначено для регистрации рассеянного света от частиц исследуемого образца, преобразования его в электрический сигнал и усиления его для подачи на АЦП. Фотоприемник обеспечивает высокую чувствительность преобразования падающего света лазера в электрический ток. АЦП представляет собой 14-разрядный преобразователь входного напряжения в диапазоне от 0 до 3 вольт в полосе частот от 0 до 10 МГц. Подача оцифрованного сигнала на компьютер осуществляется через USB-порт. Блок питания спектрометра предназначен для получения стабильного напряжения, необходимого для питания электронных устройств прибора из напряжения 220 В с частотой 50 Гц.

Принципиальная оптическая схема спектрометра МАН приведена на рис. 1.

Исходя из того, что объектом исследований являются жидкости, в т.ч. биологические, которые содержат в своем составе наночастицы белков, длина волны излучения устанавливалась исходя из спектров поглощения белков, воды, и крайних размеров белковых комплексов слюны порядка от 1 до 1000 нм. Выбор длины волны лазерного излучения в окне прозрачности спектра поглощения воды позволяет избежать потери мощности излучения за счет поглощения и, соответственно, возбуждения молекул воды. В связи с вышесказанным для исследования водных растворов слюны оптимальна длина волны лазерного излучения 633 нм.

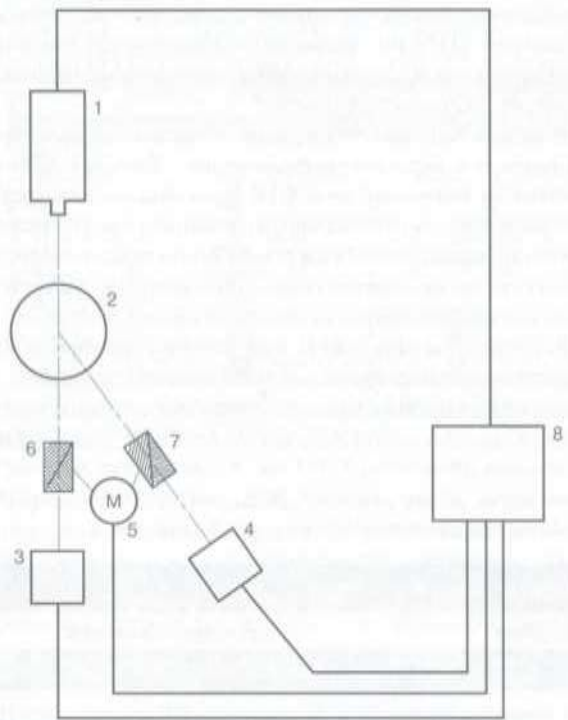
Метод МАН, используемый в настоящих исследованиях, суть которого заключается в модуляции лазерного излучения

частотой броуновского колебания исследуемых частиц, подразумевает, что влияние фотонов света лазерного излучения не должно вносить значимых изменений в исследуемую систему. Таким образом, к рабочим узлам аппаратуры, одним из которых является лазерный модуль, предъявляются высокие требования.

Прибор МАН предназначен для исследования органических и неорганических наночастиц в жидкостях, в т.ч. биологических. По своим параметрам МАН не уступает зарубежным ЛК-спектрометрам (быстродействие составляет 1–5–10 минут в зависимости от количества накоплений), что может влиять на погрешность измерений, объем исследуемой жидкости от 0,5 до 5,0 мл, диапазон измеряемых размеров частиц от 1 нм до 10 мкм. Таким образом, результаты измерений показывают, что МАН позволяет получать достоверные результаты, а также исследовать полидисперсные растворы биологических жидкостей, такие как слюна и плазма крови. Применяемый способ позволяет оценивать состояние организма путем прямого измерения распределения по размерам наноструктур в слюне человека по результатам МАН-исследования.

При исследовании параметров частиц методом МАН важно минимизировать влияние факторов на исследуемую среду, в том числе и нелинейные эффекты. Это связано с тем, что информация о размерах и процентном соотношении частиц в образце слюны связана с мощностью рассеянного ими света. Растворы наночастиц в слюне обычно малоконцентрированы и могут проявлять нелинейные свойства при взаимодействии с низкоинтенсивным лазерным излучением. В зависимости от свойств слюны и содержащихся в ней наночастиц, различных по форме и размерам, нелинейность интенсивности выходного излучения в зависимости от входной интенсивности носит различный характер. Для автоматизации обработки выходных данных спектрометра МАН был использован аналого-цифровой преобразователь АЦП E20-10, поставляемый фирмой LCard в комплекте с АЦП. Это позволило записывать сигнал с МАН в цифровом формате на жесткий диск персонального компьютера. Для визуализации результатов исследования образцов применялась программа-классификатор, которая позволяла в автоматическом режиме анализировать спектры, выдавая информацию о гидродинамических размерах наночастиц и их вкладе в светорассеяние. Алгоритм работы программы-классификатора основан на т.н. методе теории групп, когда индивидуальные спектры дифференцируются между собой в 32-мерном пространстве [39]. Для каждой из двух сравниваемых групп проводились границы зон, которые соответствовали дисперсиям распределений «две сигмы». Масштабы по осям отображались в логарифмическом масштабе. Результаты измерения образцов слюны методом МАН представляются в виде гистограмм, описывающих вид функции распределения частиц слюны по размерам (диаметру) и вкладу в светорассеяние, при этом высота пиков пропорциональна относительному вкладу частиц данного диаметра в суммарный спектр лазерного излучения в заданном частотном диапазоне. Весь диапазон спектра от 1 до 10000 нм условно разделялся на 5 фракций (поддиапазонов) соответственно размерам детектируемых наночастиц: 1 – 10 нм; 11 – 30 нм; 31 – 70 нм; 71 – 150 нм; >151 нм. Статанализ данных проводился с вычислением показателя «среднее арифметическое» и его стандартной ошибки, а в случае попарного сравнения результатов исследования, полученных от двух и более групп, методом «попарного множественного сравнения» [40].

Рис. 1. Блок-схема монохроматического анализатора наночастиц



1 – лазер; 2 – ювета; 3, 4 – фотоприемные устройства; 5 – поворотный блок; 6, 7 – поляризаторы; 8 – электронный блок.

Для оценки достоверности показаний МАН проводили измерения опытных образцов, которые состояли из сферических наночастиц латекса диаметром 100 нм и в виде суспензии находились в водном растворе. Их размеры, полученные после обработки данных в программе-классификаторе, составляли 96–102 нм. По серии проведенных измерений относительная погрешность составила не более 4%. Результаты замеров частиц латекса с диаметром 100 нм в водной суспензии показаны в табл. 1.

Важным фактором в измерениях, проводимых методом МАН, является время экспозиции. Измерения проводились несколько раз подряд (время одного измерения составила 10 минут), пробирка с раствором не извлекалась из кюветы, и воздействие на образец лазерного излучения было постоянным.

Забор слюны у пациентов проводили строго натощак не ранее 4 часов с момента последнего приема пищи и/или медикаментов, перед взятием биоматериала пациенты предварительно полоскали полость рта в течение 10–15 секунд 25–40 мл изотоническим раствором натрия хлорида. Образцы хранили при комнатной температуре в течение 6 часов при температуре от 2 до 8°C в течение 3 суток, при температуре -20°C — в течение полугода, при температуре -70°C — длительно.

Определение размеров наночастиц слюны проводили следующим образом: раствор слюны в виде РГС после 10-минутного центрифугирования при 2500 об/мин микропипеткой отбирали и помещали в кювету МАН, проводили 3 измерения подряд в течение 10 минут каждое, раствор постоянно находился под воздействием лазерного излучения при комнатной температуре.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, а также корреляционно-регрессионным анализом. Изучалась зависимость между относительным вкладом в светорассеивание монохроматического лазерного излучения на наночастицах слюны и их диаметром.

Проведенный на предварительном этапе работы анализ зависимости спектров слюны от возраста, пола, сезона и этнической принадлежности показал, что влияние вышеперечисленных факторов на спектроскопические характеристики ничтожно малы и ими можно пренебречь.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование было подразделено на несколько этапов, первый из которых включал определение характерных особенностей спектра РГС практически здоровых людей. На рис. 2 представлен наиболее типичный спектр РГС практически здоровых людей. Основной особенностью, характеризующей РГС-спектры практически здоровых людей, оказалась мономодальность распределения частиц слюны по размеру: максимальный вклад (100%) в светорассеивание на наночастицах среднего гидродинамического диаметра 178

нм и отсутствие наночастиц в спектральных поддиапазонах 0–178 и 179–5000 нм, что позволяет использовать данные усредненные значения в качестве референтных показателей при дальнейших расчетах.

Второй этап исследований проводился с целью определения сдвигов в субфракциях наночастиц слюны пациентов с наиболее распространенными общесоматическими заболеваниями почек без ХПН. На рис. 3 представлен наиболее типичный спектр РГС пациентов с пиелонефритами без ХПН. РГС-спектры лиц с пиелонефритами без ХПН характеризовались тремя пиками (модами) распределения наночастиц слюны по размеру с преимущественным вкладом (65%) в светорассеивание наночастиц среднего спектрального диапазона диаметром 61,4 нм. Вклад мелких частиц диаметром 6,7 нм составлял 23%, крупных (6361 нм) — 12%.

Наиболее типичная гистограмма распределения наночастиц по размеру и вкладу в светорассеивание у больных гломеруло-нефритами и ХПН характеризовалась трехмодальностью и преимущественностью рассеяния света на частицах крупного диаметра 51174 нм при вкладе в светорассеивание 53%, вклад наночастиц среднего диаметра 131 нм составил 14%, мелких частиц размером 12 нм — 33% (рис. 4).

Наиболее типичная гистограмма распределения наночастиц по размеру и вкладу в светорассеивание у больных злокачественными новообразованиями почек с ХПН характеризовалась трехмодальностью и преимущественным рассеянием света на частицах мелкого диаметра 5 нм при почти 55%-ном вкладе в светорассеивание, вклад наночастиц среднего диаметра 46,8 нм составлял 40%, крупных частиц размером 51174 нм — 5% (рис. 5).

РГС-спектры лиц с ХБП при саркоидозе с ХПН характеризовались четырьмя пиками (модами) распределения наночастиц слюны по размеру с преимущественным вкладом (69%) в светорассеивание наночастиц крупного спектрального диапазона диаметром 51174 нм. Вклад мелких наночастиц диаметром 9 и 22 нм составил 12 и 9% соответственно, средних наночастиц размером 132 нм — 10% (рис. 6).

Наиболее типичная гистограмма распределения наночастиц по размеру и вкладу в светорассеивание у больных ХБП при системном атеросклерозе с ХПН характеризовалась трехмодальностью и преимущественным рассеянием света на частицах крупного диаметра 51174 нм при 53%-ном вкладе в светорассеивание, вклад наночастиц среднего диаметра 131 нм составил 14%, мелких наночастиц размером 12 нм — 33% (рис. 7).

РГС-спектры лиц с ХБП при сахарном диабете с ХПН характеризовались тремя пиками (модами) распределения наночастиц слюны по размеру с преимущественным вкладом (51%) в светорассеивание наночастиц крупного спектрального диапазона диаметром 51174 нм. Вклад мелких наночастиц диаметром 30 нм составил 30% соответственно, средних наночастиц размером 109 нм — 19% (рис. 8).

Таблица 1. Результаты замеров сферических наночастиц латекса диаметром 100 нм

№ измерения	Первая серия измерений	Вторая серия измерений
Средние размеры наночастиц латекса, нм		
1	102	101
2	98	100
3	96	98

Рис. 2. Наиболее типичный спектр РГС практически здоровых людей

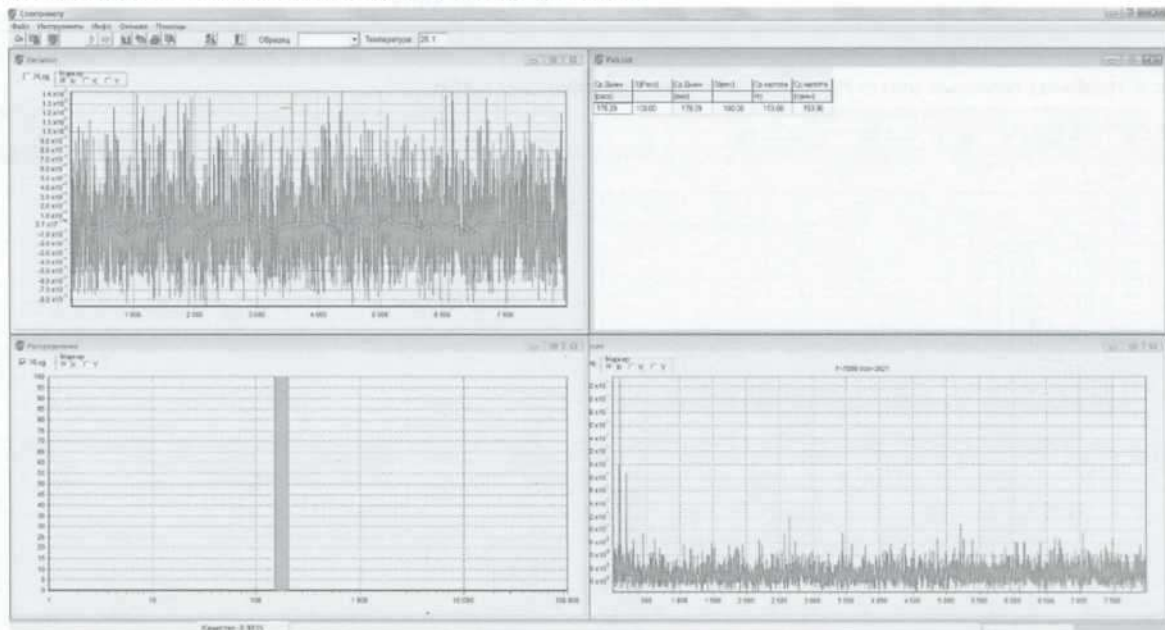
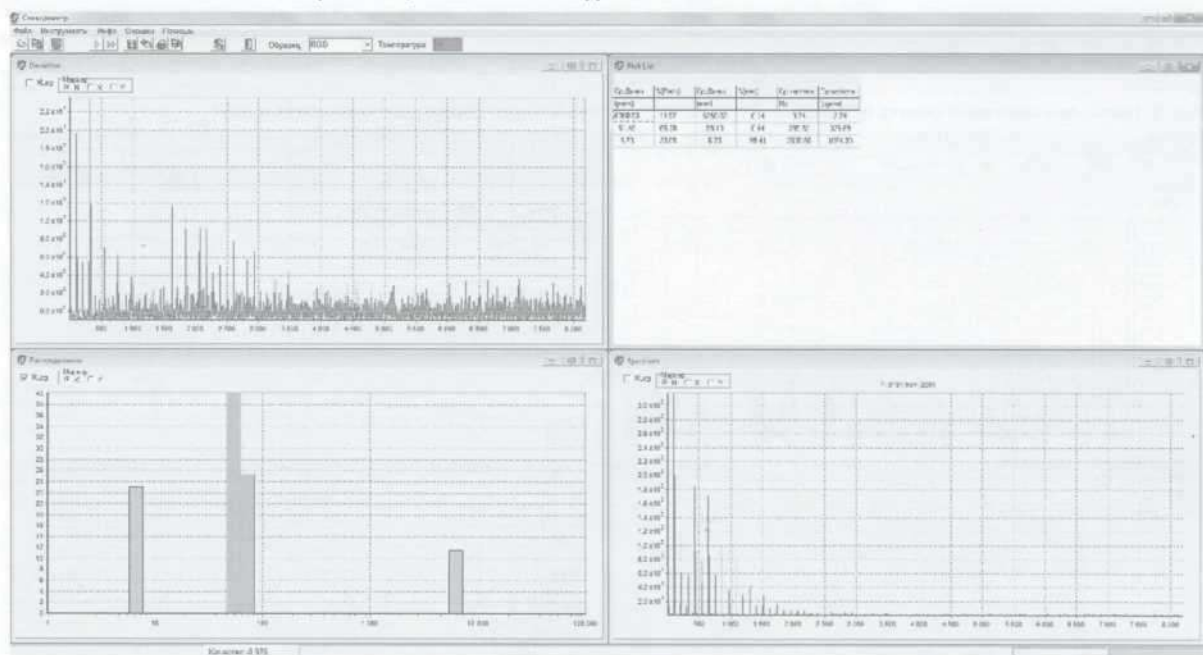


Рис. 3. Наиболее типичный спектр РГС пациентов с пиелонефритами без ХПН



Из графической информации, представленной на рис. 2–8, следует, что в отличие от спектров РГС практически здоровых людей спектральные характеристики РГС пациентов с ХБП характеризовались повышенным вкладом в рассеяние света в крупном спектральном диапазоне. В противопоставление данным результатам спектры слюны практически здоровых лиц и больных общесоматическими заболеваниями почек без ХПН статистически достоверно ($p < 0,001$) дифференцировались отсутствием агломератов крупных частиц и значительно более высоким светорассеянием на наночастицах среднего спектрального поддиапазонов (табл. 2).

Как показано в табл. 2, спектры РГС больных ХБП с ХПН статистически достоверно ($p < 0,001$) дифференцируются от РГС-спектров практически здоровых людей и больных общесоматическими заболеваниями почек без ХПН.

Ранее проведенная оценка диагностической информативности метода МАН использовалась для расчета у здоровых лиц для установления показателя диагностической специфичности, у больных — для установления показателя диагностической чувствительности; во всех группах обследуемых — для расчета показателя диагностической эффективности теста.

Диагностическая чувствительность (1) представляла собой процентное выражение частоты истинно положительных результатов исследования субфракционного состава слюны у больных с ХБП:

Рис. 4. Наиболее типичный спектр РГС больных с гломерулонефритами и ХПН

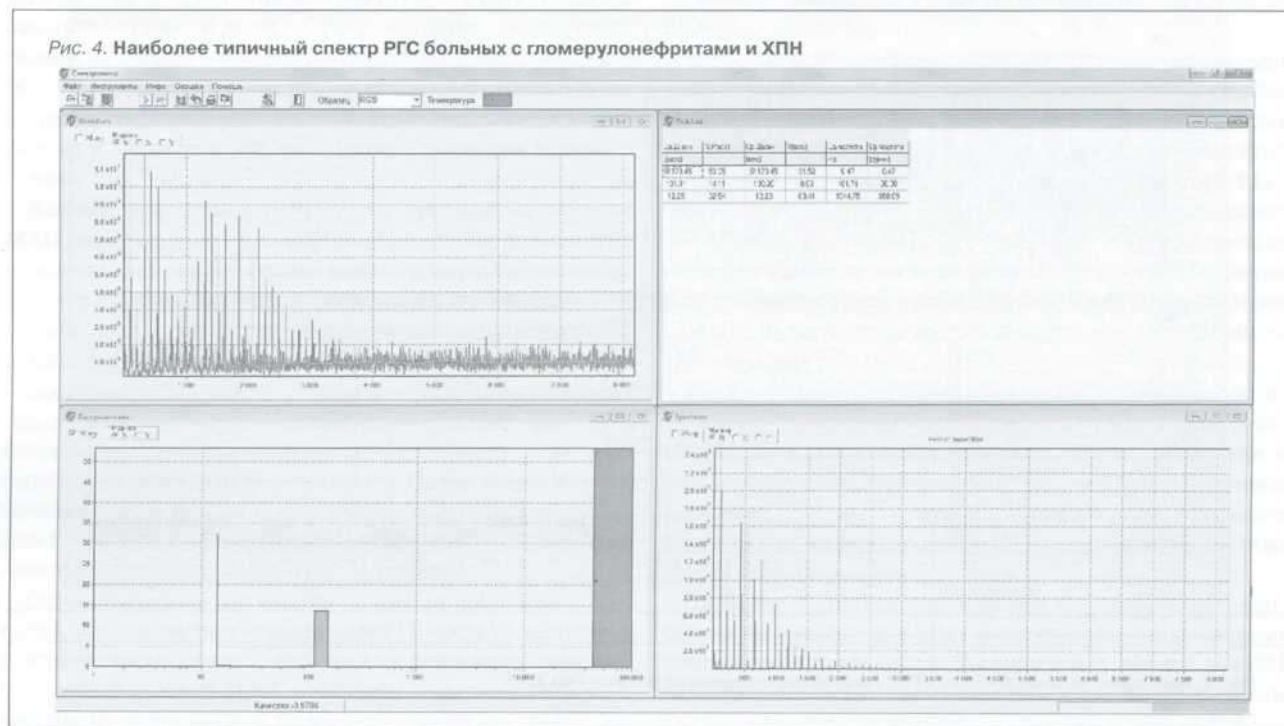


Рис. 5. Наиболее типичный спектр РГС больных со злокачественными новообразованиями почек и ХПН

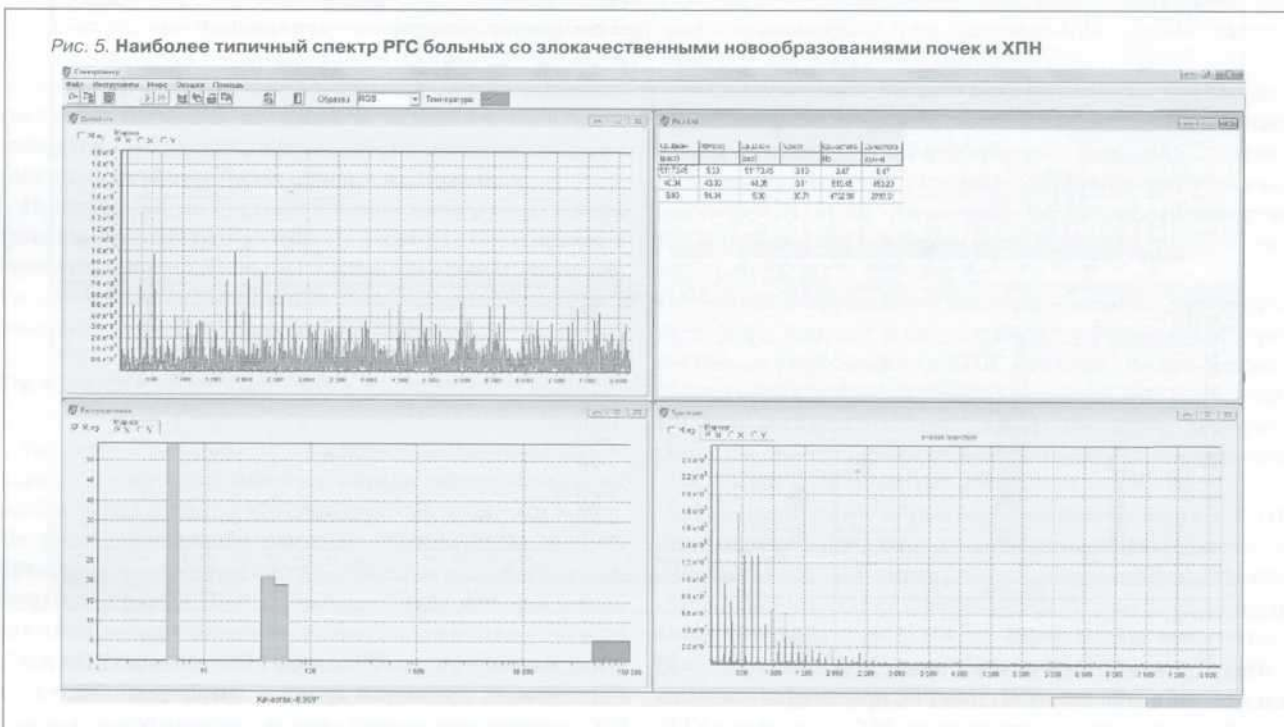


ТАБЛИЦА 2. СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОСТИ НАИБОЛЕЕ ТИПИЧНЫХ СПЕКТРОВ РГС ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, БОЛЬНЫХ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК БЕЗ ХПН И ХБП С ХПН, %

Нозология	Практическое здоровье	Общесоматические заболевания почек без ХПН	ХБП с ХПН
Практическое здоровье	—	79	90
Общесоматические заболевания почек без ХПН	79	—	86
ХБП с ХПН	90	86	—

Рис. 6. Наиболее типичный спектр РГС больных с ХБП при саркоидозе с ХПН

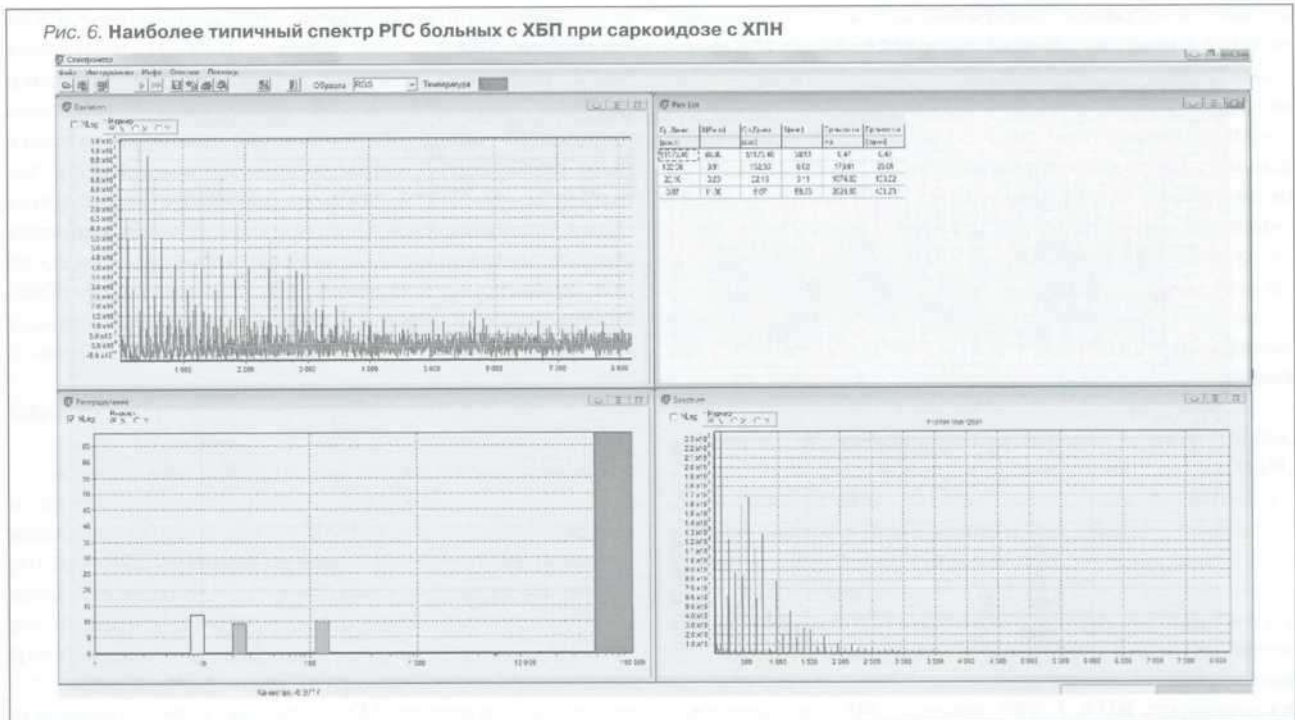
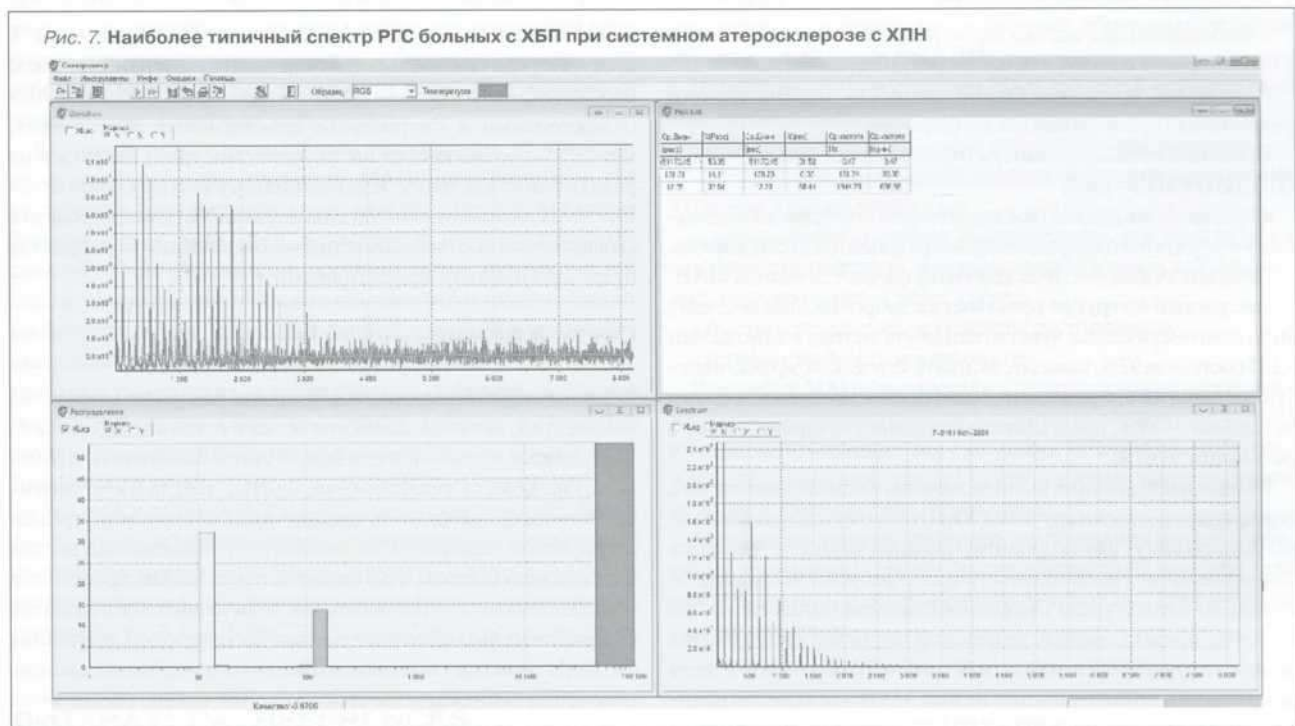


Рис. 7. Наиболее типичный спектр РГС больных с ХБП при системном атеросклерозе с ХПН



Диагностическая чувствительность = $\frac{ИП}{ИП+ЛО} \times 100\%$ (1)

где ИП — истинно положительные результаты, ЛО — ложноотрицательные результаты.

Диагностическая специфичность (2) теста оценивалась как процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов у здоровых лиц:

Диагностическая специфичность = $\frac{ИО}{ИО+ЛП} \times 100\%$ (2)

где ЛП — ложноположительные результаты, ИО — истинно отрицательные результаты.

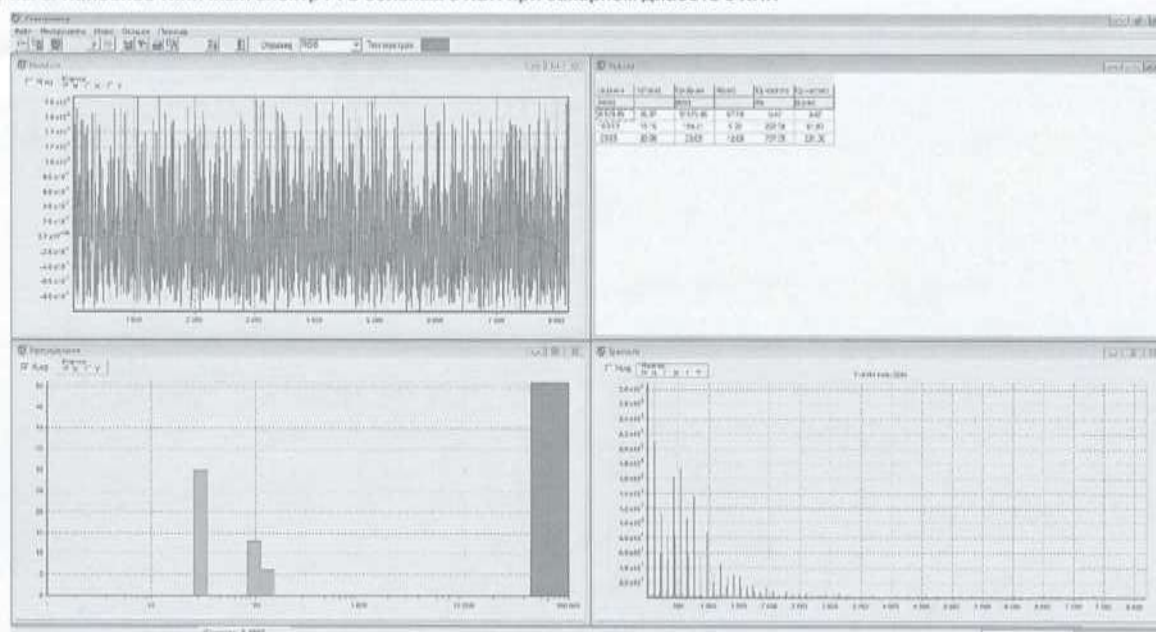
Диагностическая эффективность (3) метода определялась процентным отношением истинных, т.е. соответствующих состоянию обследуемых пациентов, результатов теста к общему числу полученных результатов:

Диагностическая эффективность = $\frac{ИО+ИП}{ИП+ИО+ЛП+ЛО} \times 100\%$ (3)

Показатель предсказательной ценности положительного результата (4) рассчитывался по формуле:

Предсказательная ценность положительного результата = $\frac{ИП}{ИП+ЛП} \times 100\%$ (4)

Рис. 8. Наиболее типичный спектр РГС больных с ХБП при сахарном диабете с ХПН



и применялась для оценки вероятности наличия заболевания у обследуемого с положительным результатом теста.

Показатель предсказательной ценности отрицательного результата (5) рассчитывался по формуле:

Предсказательная ценность отрицательного результата = $(\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО})) \times 100\%$ (5)

и применялась для оценки вероятности отсутствия заболевания у обследуемого с отрицательным результатом тестирования.

Показатель диагностической специфичности метода МАН, вычисленный по группе практически здоровых лиц, составил 90%, диагностическая чувствительность метода в отношении ХБП составила 92%, показатель диагностической эффективности составил 85%, предсказательная ценность положительного результата — 89%, предсказательная ценность отрицательного результата — 87%.

В наше исследование были включены лишь 39 пациентов с верифицированными случаями ХБП, поэтому представленные результаты могут иметь ориентировочный характер. Для более точной оценки чувствительности теста требуется исследование слюны большего числа пациентов с данной патологией. Тем не менее представленные результаты научного исследования демонстрируют перспективность дальнейшей работы в этом направлении по оптимизации метода МАН для задач по неинвазивному выявлению ХБП с ХПН. В частности, планируется работа по уточнению биохимической природы детектируемых мелких, средних и крупных наночастиц и разработке диагностического алгоритма, основанного на новейших разработках в области искусственного интеллекта. Решение этих вопросов позволит внести усовершенствования в разработанный метод диагностики ХБП, способный успешно конкурировать с другими диагностическими тест-системами.

Общезвестно, что на доклинической стадии и при подостром течении болезни пациенты с ХБП могут не предъявлять патогномоничных жалоб и лишь при манифестации патологического процесса у больных может возникать определенная

клиническая симптоматика, заставляющая обратиться к врачу. Но, как свидетельствуют статистические данные, такое обращение является запоздалым в связи с уже имеющимися осложнениями и системными проявлениями заболевания, что не дает возможности ни пациенту, ни врачу надеяться на радикальность лечения. Именно поэтому актуально применение МАН для неинвазивной диагностики ХБП, когда в связи с своевременно выставленным диагнозом лечебные мероприятия будут максимально эффективными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, слюна, как и кровь, содержит множество наночастиц, включая молекулы белка и нуклеиновых кислот, что отражает патофизиологический статус пациента (его гомеостаз) на момент исследования; однако, в отличие от других биологических жидкостей, диагностика ХБП по слюне предлагает простой, недорогой, безопасный и неинвазивный подход к выявлению местных и органических патологических процессов и обладает высоким потенциалом как один из элементов развития современных высокоточных методов лабораторной диагностики. МАН позволяет выявлять и оценивать изменения в системе гомеостаза неинвазивным способом — по слюне, обеспечивая при этом высокую точность и экспрессность исследований. Исследования выполняются с минимальным объемом РГС, подготовка которого обеспечивает сохранение уникальной нативной структуры ее частиц, с быстрой регистрацией математически обработанных результатов.

Как было показано, в ходе проведения многоэтапных спектрометрических исследований РГС у больных различными формами ХБП в образцах слюны обнаруживались характерные изменения в их субфракционных составах, что наиболее вероятно связано с имеющими место в организме больного процессами интоксикации и иммунореактивности, т.е. фиксируемой способностью иммунной системы отвечать

на действие антигена специфическими по отношению к нему клеточными и гуморальными реакциями — выработкой антител и образованием наночастиц, образующихся в организме при сопутствующих основному диагнозу синдромальных сдвигах в системе гомеостаза. Более чем в 90% случаев исследований программой-классификатором МАН у больных ХБП регистрировались патофизиологические нарушения, а именно интоксикационного, аутоиммунного, катаболического, воспалительного и дегенеративно-дистрофического характера, что, наиболее вероятно, было обусловлено сочетанной вовлеченностью органов и систем, включая иммунную, в патологический процесс.

Выводы

Таким образом, значение слюны как биоматериала для неинвазивной диагностики трудно переоценить, что делает необходимым рассматривать МАН в качестве альтернативного существующим методам выявления ХБП. Как было показано, метод МАН позволяет статистически достоверно их дифференцировать по характерным изменениям в субфракционном составе слюны.

С учетом большого числа людей, страдающих и умирающих от несвоевременной диагностики ХБП, во всем мире возрастает обеспокоенность его настоящими и долгосрочными последствиями, что послужило поводом к изучению актуальной проблемы современного человечества — борьбы с возрастающей заболеваемостью ХБП и разработки более совершенных и объективных методов их выявления.

В данной работе представлена информация об аппаратно-диагностическом комплексе МАН, разработанном для проведения количественного анализа молекулярного состава биологических жидкостей, в частности по ротоглоточным слюнам. Отличительными особенностями разработанной схемы являются оригинальная система регистрации данных на фотоприемнике с использованием детекции рассеянного света через систему призматических поляризаторов и фотоэлектронного умножителя, а также аналого-цифровой платы для оцифровки данных. Обработка данных, а именно вычисление автокорреляционной функции и дальнейший ее анализ, производится на компьютере, что позволяет сделать схему МАН мобильной и доступной. Разработанная программа обработки данных (классификатор) вместе с подобранными параметрами схемы регистрации сигналов рассеяния позволяет добиваться точности определения размеров наночастиц в полидисперсных растворах до 0,1–0,5 нм. Модельные эксперименты, про-

веденные на латексных наносферах, подтвердили точность показаний разработанного прибора. По сравнению с прочими методами медицинских и биологических исследований аппаратно-диагностический комплекс МАН обладает рядом неоспоримых преимуществ, а именно: имеет широкий диапазон исследуемых фракций, позволяет проводить одновременный анализ субфракций размером от мономерных наночастиц до высокополимерных иммунных комплексов, требует минимального количества исследуемого материала, забор которого прост и неинвазивен, а также не нуждается в сложных процедурах подготовки образцов к исследованию, обладает высокой скоростью измерений, достаточными показателями чувствительности и специфичности в отношении различных форм ХБП.

В работе был описан алгоритм исследования НБЖ (слюны), представлены принципиальная схема и принцип работы МАН, разработаны правила забора биоматериала и подготовки образцов слюны к исследованию, дано подробное описание процесса формирования групп пациентов и этапов исследования. Установлено, что спектр практически здоровых людей имеет бимодальное распределение наночастиц по размеру с преимущественным (более 75%) вкладом в светорассеяние на частицах среднего поддиапазона спектра. Спектральные характеристики РГС больных ХБП с ХПН статистически достоверно ($p < 0,001$) дифференцировались от таковых у практически здоровых лиц и больных общесоматическими заболеваниями почек без ХПН.

Неоспоримые преимущества МАН для целей неинвазивной диагностики ХБП:

- объективность получаемых результатов тестирования;
- возможность достоверной дифференциальной диагностики ХПН при ХБП по слюне;
- неинвазивность забора биоматериала, что практически исключает вероятность заражения медперсонала заболеваниями, передающимися через кровь;
- быстрое получение результатов тестирования;
- низкая стоимость исследования.

Внедрение МАН-диагностики в практическое здравоохранение позволит врачам проводить неинвазивное выявление ХБП и оперативно определяться с методами лечения для предупреждения осложнений, а также контролировать эффективность лечения и динамику его результатов.

Материалы данного научного исследования по практическому применению его результатов могут быть впоследствии рекомендованы медицинским организациям практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC. Publ. Health.* 2008;8: 110–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-117>.
2. Levey A.S., Atkins R., Coresh J., et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives — a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247–59. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002343>.
3. Schieppati A., Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int. Suppl.* 2005;(98):S7–10. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09801.x>.
4. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002;11:8–12. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.8.
5. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004;(351):1296–305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.
6. Berthouix F., Jones E., Gellert R., et al. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999;14(10):2332–42. <https://doi.org/>

- 10.1093/ndt/14.10.2332
7. López-Novoa J.M., Rodríguez-Peña A.B., Ortiz A., et al. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: clinical implications. *J. Transl. Med.* 2011;20(9):13. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-13>
8. Stengel B., Tarver-Carr M.E., Powe N.R., et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiol.* 2003;14(4):479–87. <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000071413.55296.c4>
9. Vassalotti J.A., Li S., Chen S.C., Collins A.J. Screening populations at increased risk of CKD: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the public health problem. *Am. J. Kidney Dis.* 2009;53(3):S107–14. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.07.049>
10. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(13):1296–305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
11. Rule A.D., Larson T.S., Bergstralh E.J., et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2004;141(12):929–37. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-12-200412210-00009>
12. McClellan W.M., Flanders W.D. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;14:S65–70. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000070147.10399.9e>
13. Ma Y.C., Zuo L., Chen J.H., et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17(10):2937–44. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006040368>
14. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009;150(9):604–12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
15. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999;130(6):461–70. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002>
16. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(9888):269–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
17. Mandal A.K., Mount D.B. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Ann. Rev. Physiol.* 2015;77:323–45. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170343>
18. Stuvling E.M., Bakker S.J., Hillege H.L., et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20(3):497–508. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh680>
19. Wyss M., Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* 2000;80(3):1107–213. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>
20. Gulari E., Chu B., Gulari E., Tsunashima Y. Photon correlation spectroscopy of particle distributions. *J. Chem. Phys.* 1979;70:3965–72. <https://doi.org/10.1063/1.437950>
21. Величко Е.Н., Непомнящая Э.К., Соколов А.В., Кудряшова Т.Ю. Лазерный корреляционный спектрометр для оценки размеров и динамики изменения размеров структур в биологических жидкостях. *Оптика и спектроскопия. Журнал технической физики.* 2020;129(7):950. [Velichko E.N., Nepomnyashchaya E.K., Sokolov A.V., Kudryashova T.Yu. Laser Correlation Spectrometer for Assessing the Size and Dynamics of Changes in the Size of Structures in Biological Fluids. *Journal of Technical Physics.* 2020;129(7):950. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21883/OS.2020.07.49567.63-20>
22. Stetefeld J., McKenna S.A., Patel T.R. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. *Biophys. Rev.* 2016;8:409–27. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0218-6>
23. Lebedev A.D., Ivanova M.A., Lomakin A.V., Noskin V.A. Heterodyne quasi-elastic light-scattering instrument for biomedical diagnostics. *Appl. Opt.* 1997;36(30):7518–22. <https://doi.org/10.1364/ao.36.007518>
24. Ломакин А.В. Изучение внутренней динамики макромолекул методом лазерной корреляционной спектроскопии. *УФН. Сов. физ. Усп.* 1987;30:914–916. [Lomakin A.V. Study of the internal dynamics of macromolecules by the method of laser correlation spectroscopy. *Sov. Phys. Usp.* 1987;30:914–916 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.3367/UFNr.0153.198710j.0360>
25. Kotov O.I., Liokumovich L.B., Markov S.I., et al. Remote interferometer with polarizing beam splitting. *Tech. Phys. Lett.* 2000;26:415–17. <https://doi.org/10.1134/1.1262863>
26. Максимова Е.А., Бурейко С.Ф., Левин С.Б., Державец Л.М. Метод двумерной корреляционной спектроскопии для улучшения аппроксимации одномерных спектров. *Химическая физика.* 2015;9:4:558–560. [Maksimova E.A., Bureiko S.F., Levin S.B., Derzhavets L.M. Russian Journal of Physical Chemistry. 2015;9:4:558–560. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0207401X15080130>
27. Liokumovich L.B., Kostromitin A.O., Ushakov N.A., Kudryashov A.V. Method for Measuring Laser Frequency Noise. *J. Appl. Spectrosc.* 2020;86:1106–12. <https://doi.org/10.1007/s10812-020-00947-x>
28. Xu Renliang. Light scattering: A review of particle characterization applications. *Particuology.* 2014. 18. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2014.05.002>
29. Südhof T. The molecular machinery of neurotransmitter release (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2014;53(47):126–717. <https://doi.org/10.1002/anie.201406359>
30. Mogridge J. Using light scattering to determine the stoichiometry of protein complexes. *Methods Mol. Biol.* 2004;261:113–8. <https://doi.org/10.1385/1-59259-762-9:113>
31. Gast K., Fiedler C. Dynamic and static light scattering of intrinsically disordered proteins. *Methods Mol. Biol.* 2012;896:137–61. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3704-8_9
32. Малек А.В., Самсонов Р.В., Кыли А. Перспективы разработки методов диагностики и мониторинга онкологических заболеваний на основе анализа экзосом, секретируемых опухолевыми клетками. *Рос. биофармацевт. журн.* 2015;14(4):9–18. [Malek A.V., Samsonov R.B., Chiesi A. Development of cancer diagnostics and monitoring methods based on analysis of tumor-derived exosomes. *Rus. J. Biother.* 2015;14(4):9–18 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2015-14-4-9-18>
33. Südhof T. The molecular machinery of neurotransmitter release (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2014;53(47):126–717. <https://doi.org/10.1002/anie.201406359>
34. Николаев А.И., Антонова И.Н., Донская О.С., Владимиров Л.Г. Алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва. *Мед. алфа-вит.* 2019;4(35):23–7. [Nikolaev A.I., Antonova I.N., Donskaya O.S., Vladimirova L.G. LC-spectra analysis algorithm for non-invasive diagnostics by oropharyngeal washout samples. *Med. Alphab.* 2019;4(35):23–7 (In Russ.)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35\(410\)-23-27](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-23-27)
35. Liokumovich L., Muravyov K., Sklarov P., Ushakov N. Signal detection algorithms for interferometric sensors with harmonic phase modulation: miscalibration of modulation parameters. *Appl. Optics.* 2018;57:7127–34. <https://doi.org/10.1364/AO.57.007127>
36. Stetefeld J., McKenna S.A., Patel T.R. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. *Biophys. Rev.* 2016;8:409–27. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0218-6>
37. Носкин В.А. Лазерная корреляционная спектроскопия квазиупругого рассеяния. *Сов. физ. Усп.* 1987;30(10):913. [Noskin V. A. Laser correlation spectroscopy of quasielastic scattering. *Soviet Physics Uspekhi.* 1987;30(10):913]. <https://doi.org/10.1070/PU1987v030n10ABEH002972>
38. Chayen N., Dieckmann M., Dierks K., Fromme P. Ann N.Y. Size and shape

- determination of proteins in solution by a noninvasive depolarized dynamic light scattering instrument. *Acad. Sci.* 2004;1027:20–7. <https://doi.org/10.1196/annals.1324.003>
39. Nepomniashchaia E.K., Velichko E.N., Aksenov E.T. Inverse problem of laser correlation spectroscopy for analysis of polydisperse solutions of nanoparticles. *J. Phys.: Conference Series.* 2016;769:012025. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/769/1/012025>
40. Xu R. Light scattering: A review of particle characterization applications. *Particuol.* 2015;18:11–21. <https://doi.org/10.1016/j.partic.2014.05.002>

Поступила 09.01.2022

Принята в печать 07.02.2022

Received 09.01.2022

Accepted 07.02.2022

Информация об авторе:

Чой Ен Джун — д.м.н., профессор ММУ, онколог, педиатр, главный врач Центра европейской и восточной медицины. Адрес: Россия, Москва, ул. Композиторская, 17. e-mail: drchoiworld@gmail.com

Information about authors:

Choi E.D. — MD, Professor of MMU, oncologist, pediatrician, Chief Physician of the Center for European and Oriental Medicine. Address: 17 Kompozitorskaya str., Moscow, Russia, e-mail: drchoiworld@gmail.com

© Коллектив авторов, 2022

МОГУТ ЛИ АДЕНОЗИНОВЫЕ A2A-РЕЦЕПТОРЫ БЫТЬ МИШЕНЬЮ ЛИТОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕФРОЛИТИАЗЕ?

Э.Ф. БАРИНОВ, Ю.Ю. МАЛИНИН, Х.В. ГРИГОРЯН

ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М. ГОРЬКОГО», ДОНЕЦК, УКРАИНА

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить активность аденозинового A2A-рецептора в процессе литокинетической терапии (ЛКТ) пациентов с локализацией конкрементов в верхней трети мочеточника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Исследование носило проспективный характер и включило 61 пациента с наличием конкрементов в верхней трети мочеточника. В течение 7 суток пациентам проводили стандартную ЛКТ, включившую α 1A-адреноблокатор, нестероидные противовоспалительные средства и антибиотики. По данным визуализационного контроля трафика конкремента когорту больных распределили в две группы: с эффективной (1-я группа) и неэффективной (2-я группа) элиминацией конкремента. In vitro на суспензии тромбоцитов исследовали активность аденозинового A2A-рецептора. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ. На момент госпитализации у пациентов выявлена гипореактивность A2A-рецептора. При назначении стандартной ЛКТ через 7 суток у пациентов 1-й группы наблюдалась элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника; эффект достигался на фоне гиперреактивности A2A-рецептора. Кинетика биогенеза аденозина и внутриклеточной сигнализации, связанной со стимуляцией A2A-рецептора, лежит в основе быстрой и медленной элиминации конкрементов. Во 2-й группе при неэффективной элиминации конкрементов на протяжении 7 суток ЛКТ сохранялась гипореактивность A2A-рецептора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Стандартная ЛКТ может влиять на активность аденозинового A2A-рецептора, который модулирует релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) мочеточника. Анализ трансформации пуриновых нуклеотидов в стенке мочевыводящих путей при их обструкции конкрементом, а также исследование влияния аденозина на мышечный тонус ГМК при длительной дилатации мочеточника позволяют оценить перспективу использования агонистов A2-рецепторов для совершенствования тактики консервативного лечения нефролитиаза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нефролитиаз, литокинетическая терапия, моторика мочеточника, аденозиновый A2A-рецептор

Вклад авторов: Э.Ф. Баринов – концепция и дизайн исследования, корректирование статьи, обоснование принципов построения моделей линейной регрессии для прогнозирования риска инфицирования мочевыводящих путей у пациентов с нефролитиазом. Ю.Ю. Малинин – клинико-инструментальные исследования пациентов с нефролитиазом при эффективной и неэффективной элиминации конкрементов, обзор литературы и формулирование цели исследования. Х.В. Григорян – выполнение клинико-инструментальных исследований пациентов с нефролитиазом при быстрой и медленной элиминации конкрементов, статистический анализ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки

Для цитирования: Баринов Э.Ф., Малинин Ю.Ю., Григорян Х.В. Могут ли аденозиновые A2A-рецепторы быть мишенью литокинетической терапии при нефролитиазе? Клиническая нефрология. 2022;1:54–58.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.54-58>

© Team of authors, 2022

CAN ADENOSINE A2-RECEPTORS BE A TARGET FOR LITOKINETIC THERAPY IN NEPHROLITHIASIS?

E.F. BARINOV, Y.YU. MALININ, Kh. V. GRIGORYAN

STATE EDUCATIONAL ORGANIZATION OF HIGHER PROFESSIONAL EDUCATION «M. GORKY DONETSK NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY», DONETSK, UKRAINE

AIM OF THE STUDY WAS TO EVALUATE THE ACTIVITY OF THE ADENOSINE A2A-RECEPTOR DURING LITHOKINETIC THERAPY IN PATIENTS WITH STONES LOCALIZED IN THE UPPER THIRD OF THE URETER.

MATERIAL AND METHODS. THE STUDY WAS PROSPECTIVE AND INCLUDED 61 PATIENTS WITH STONES IN THE UPPER THIRD OF THE URETER. WITHIN 7 DAYS, PATIENTS UNDERWENT STANDARD LCT, INCLUDING α 1A-BLOCKER, NSAIDS AND ANTIBIOTICS. ACCORDING TO THE DATA OF VISUAL CONTROL OF CALCULUS TRAFFIC, THE COHORT OF PATIENTS WAS DIVIDED INTO TWO GROUPS: WITH EFFECTIVE (GROUP 1) AND INEFFECTIVE (GROUP 2) CALCULUS ELIMINATION. THE ACTIVITY OF THE ADENOSINE A2A-RECEPTOR WAS STUDIED IN VITRO ON PLATELET SUSPENSION. PLATELET AGGREGATION WAS ASSESSED BY THE TURBIDIMETRIC METHOD ON A CHRONOLOG ANALYZER (USA).

RESULTS. AT THE TIME OF HOSPITALIZATION, A2A-RECEPTOR HYPOREACTIVITY WAS DETECTED IN PATIENTS. AFTER 7 DAYS OF STANDARD LCT IN PATIENTS OF THE 1ST GROUP, ELIMINATION OF CALCULI FROM THE UPPER THIRD OF THE URETER WAS OBSERVED; THE EFFECT WAS ACHIEVED WITH HYPERREACTIVITY OF THE A2A-RECEPTOR. THE KINETICS OF ADENOSINE BIOGENESIS AND INTRACELLULAR SIGNALING ASSOCIATED WITH THE STIMULATION OF THE A2A RECEPTOR UNDERLIE THE RAPID AND SLOW ELIMINATION OF STONES.

CONCLUSION. STANDARD LCT CAN INFLUENCE ON THE ACTIVITY OF THE ADENOSINE A2A-RECEPTOR, WHICH MODULATES THE RELAXATION OF URETERAL SMCs. ANALYSIS OF THE PURINE NUCLEOTIDES TRANSFORMATION IN THE WALL OF THE URINARY TRACT DURING OBSTRUCTION, AND STUDY OF THE ADENOSINE EFFECT ON THE MUSCLE TONE OF SMC DURING PROLONGED DILATATION OF THE URETER WILL ALLOW TO EVALUATE THE PERSPECTIVE OF USING A2A-RECEPTOR AGONISTS TO IMPROVE THE TACTICS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF NEPHROLITHIASIS.

KEY WORDS: NEPHROLITHIASIS, LITHOKINETIC THERAPY, URETERAL MOTILITY, ADENOSINE A2A-RECEPTOR

Authors' contributions: E.F. Barinov – the concept and design of the study corrected the content of the article; justified the principles of constructing linear regression models to predict the risk of urinary tract infection in patients with nephrolithiasis. Yu.Yu. Malinin – performed clinical and instrumental studies of patients with nephrolithiasis with effective and ineffective elimination of concretions; prepared a literature review and formulated the purpose of the study. H.V. Grigoryan – performed clinical and instrumental studies of patients with nephrolithiasis with rapid and slow elimination of concretions; conducted a statistical analysis.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Barinov E.F., Malinin Y.Yu., Grigoryan Kh. V. Can adenosine A2A-receptors be a target for litokinetic therapy in nephrolithiasis? Clinical Nephrology. 2022;1: 54–58.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.54-58>

ВВЕДЕНИЕ

До настоящего времени остается дискуссионной эффективность литокинетической терапии (ЛКТ) при нефролитиазе [1]. Ключевым фармакологическим препаратом, обеспечивающим дилатацию просвета мочеточника и элиминацию конкрементов, остаются α 1A-адреноблокаторы (α -АБ). Аддитивный релаксирующий эффект на гладкомышечные клетки (ГМК) мочеточника воспроизводят нестероидные противовоспалительные средства, поскольку ингибирование циклооксигеназы сопровождается снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} [2]. Недостаточная эффективность ЛКТ, используемой при нефролитиазе, побуждает к поиску новых перспективных мишеней для разработки фармакологических препаратов, способных индуцировать и поддерживать механизмы релаксации ГМК. Потенциальным кандидатом для включения в схему ЛКТ может считаться аденозин [3], однако в литературе отсутствует информация, касающаяся состояния аденозиновых рецепторов при нефролитиазе и в процессе трафика конкрементов.

Цель исследования: оценить активность аденозинового A2A-рецептора в процессе ЛКТ пациентов с локализацией крупных конкрементов (>10 мм) в верхней трети мочеточника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный характер и включило 61 пациента с визуализационными признаками наличия конкрементов в верхней трети мочеточника. В стандартную ЛКТ вошли нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак натрия, 100–150 мг/сут.), α 1A-адреноблокатор (тамсулозин, 0,4 мг/сут.) и антибиотики. Когорта больных была распределена на две группы: с эффективной элиминацией конкремента — 40 пациентов (1-я группа), у которых, по данным визуализационного контроля, в течение 7 суток произошло перемещение конкремента из пиело-уретеральной зоны в среднюю треть мочеточника; а также с неэффективной элиминацией конкремента — 21 пациент (2-я группа), у которых локализация конкремента в мочевыводящих путях (МВП) в течение 7 суток не изменилась. Средний

размер конкремента составил в 1-й группе $15,1 \pm 0,9$ мм (min-max 7,0–25,0 мм), во 2-й — $16,9 \pm 1,8$ мм (min-max 7,0–25,0 мм); межгрупповых различий не выявлено ($p > 0,05$). Анализ функциональной активности рецепторов проводили *in vitro* на суспензии тромбоцитов (Тц), для чего из периферической крови путем центрифугирования выделили обогащенную Тц плазму. В пробе содержание Тц в 1 мкл составило $200\,000 \pm 20\,000$. В исследовании применили аденозин (неселективный лиганд аденозиновых A1-, A2A-, A2B- и A3-рецепторов) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Германия). Оценка агрегации Тц (АТц) проведена турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). От всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Статистический анализ осуществлен с использованием пакета MedCalc. Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проведена путем расчета среднего арифметического признака ($\bar{x}$) или ее медианы (Me) и соответствовавшей стандартной погрешности (m). При анализе межгрупповых различий применены критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае различия закона распределения от нормального). Для выявления связи между признаками использованы методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона R (в случае нормального закона распределения) или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае отклонения закона распределения от нормального). Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследовательский вопрос — различается ли активность аденозинового A2A-рецептора на фоне стандартной ЛКТ при эффективной и неэффективной элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника? В 1-й группе до назначения ЛКТ выявлена гипореактивность A2A-рецептора, сохранявшаяся в течение 24 часов после начала ЛКТ (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. АКТИВНОСТЬ АДЕНОЗИНОВОГО A2A-РЕЦЕПТОРА ПРИ ЭЛИМИНАЦИИ КОНКРЕМЕНТОВ ИЗ ВЕРХНЕЙ ТРЕТИ МОЧЕТОЧНИКА НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ЛИТОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ (N=61)

Срок наблюдения	Функциональная активность A2A-рецептора			
	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=21)	
	$\pm m$	Min-Max	$\pm m$	Min-Max
До ЛКТ	$36,2 \pm 0,7$ (n=40)	28,0–46,0	$28,1 \pm 0,7$ $p_{1-2} < 0,001$	25,0–34,0
24 часа	$40,5 \pm 1,0^{**}$ (n=40)	32,0–53,0	$30,4 \pm 0,5^{**}$ $p_{1-2} < 0,001$	27,0–34,0
48 часов	$45,3 \pm 1,1^{**}$ (n=35)	37,0–55,0	$37,5 \pm 0,8^{***}$ $p_{1-2} < 0,001$	32,0–44,0
72 часа	$50,1 \pm 2,1^*$ (n=35)	35,0–68,0	$37,7 \pm 0,8$ $p_{1-2} < 0,001$	32,0–44,0
5 суток			$40,7 \pm 0,8^*$	34,0–45,0
7 суток	$58,2 \pm 0,7^{***}$ (n=20)	53,0–64,0	$40,1 \pm 0,7^*$ $p_{1-2} < 0,001$	35,0–47,0

* — достоверность различий показателя относительно предыдущего срока наблюдения на уровне $p < 0,05$, ** — на уровне $p < 0,01$, *** — на уровне $p < 0,001$, p_{1-2} — достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группами.

ТАБЛИЦА 2. Активность A2A-рецептора при быстрой (подгруппа А) и медленной (подгруппа Б) элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника у пациентов 1-й группы на фоне стандартной ЛКТ (N=40)

Срок наблюдения	Активность A2A-рецептора			
	подгруппа А (n=20)		подгруппа Б (n=20)	
	±m	min-max	±m	min-max
До ЛКТ	39,5±0,7	35,0–46,0	32,9±0,7 pA–B<0,001	28,0–39,0
24 часа	46,1±1,0**	39,0–53,0	35,0±0,4* pA–B<0,001	32,0–38,0
48 часов	52,1±0,7** n=15	42,0–55,0	40,1±0,5** pA–B<0,001	37,0–45,0
72 часа	63,3±1,1** n=15	55,0–68,0	40,2±0,7 pA–B<0,001	35,0–45,0
5 суток	–	–	45,2±0,7**	40,0–51,0
6 суток	–	–	46,2±0,7**	42,0–54,0
7 суток	–	–	58,2±0,7**	53,0–64,0

* — достоверность различий показателя относительно предыдущего срока наблюдения на уровне $p<0,05$, ** — на уровне $p<0,001$, p1–2 — достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группой.

Следует отметить, что за указанный срок наблюдения активность данного рецептора возросла на 11,9% ($p<0,01$) по сравнению с исходным уровнем. Через 48 часов после начала ЛКТ у 5 (12,5%) пациентов отмечена элиминация конкрементов из МВП, при этом активность A2A-рецептора соответствовала диапазону нормореактивности — $44,0\pm0,7\%$ (95% доверительный интервал [ДИ]: 42,0–46,0%). У оставшихся 15 пациентов 1-й группы активность данного типа аденозиновых рецепторов также соответствовала нормореактивности. Прирост активности A2A-рецептора за прошедшие 24 часа составил 11,8% ($p<0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и превышал исходные значения на 25,1% ($p<0,001$). Следовательно, у пациентов 1-й группы через 48 часов после начала ЛКТ не выявлена разница активности аденозинового A2A-рецептора при элиминации конкрементов и отсутствии таковой в верхней трети мочеточника. Вероятно, достижение нормореактивности A2A-рецептора в процессе ЛКТ не является пороговым значением для реализации трафика конкрементов, поскольку (а) не достигается оптимального эффекта блокады α -АБ на ГМК и/или (б) доминируют патогенетические факторы, поддерживающие сокращение мышечной оболочки мочеточника; к таковым можно отнести активацию симпатно-адреналовой системы, усиление синтеза ТхА2, повышение уровня внеклеточного АТФ [4].

Через 72 часа активность A2A-рецептора возросла на 10,6% ($p<0,05$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения; еще более демонстративным прирост выглядит по сравнению с исходным уровнем (на 38,4%; $p<0,001$). Тем не менее в когорте подтвержден уровень нормореактивности A2A-рецептора. Результаты анализа кардинально изменяются, если через 72 часа после начала ЛКТ в 1-й группе учитывать раздельно данные об активности рецептора при выведении конкрементов из верхней трети мочеточника и без положительного трафика. По данным визуализационных методов исследования, элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника подтверждена у 15 (37,5% от общей когорты 1-й группы) пациентов. У больных данного контингента активность A2A-рецептора возросла на 39,7% ($p<0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и составила $63,3\pm1,1\%$ (95% ДИ: 60,9–65,7%), т.е. достигался уровень

гиперреактивности. По сравнению с исходным уровнем прирост значений показателя достигал 74,9% ($p<0,001$). У оставшихся 20 пациентов активность A2A-рецептора понижалась до уровня гипореактивности — $40,2\pm0,7\%$ (95% ДИ: 38,7–41,7%), т.е. уменьшалась на 11,3% ($p<0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, но превышала исходный уровень на 11,0% ($p<0,001$).

Через 7 суток после начала ЛКТ у 20 (50%) обследованных пациентов 1-й группы подтверждена элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника. При этом активность A2A-рецептора увеличилась на 16,2% ($p<0,001$) относительно предыдущего срока наблюдения и соответствовала уровню гиперреактивности. По сравнению с исходным уровнем прирост значений показателя был более высоким — 60,8% ($p<0,001$). Таким образом, при применении стандартной ЛКТ у всех пациентов 1-й группы через 7 суток наблюдалась элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника. Выявлено два пика выраженной элиминации конкрементов — 72 часа и 7 суток, когда эффект воспроизводился у 15 (37,5%) и 20 (50%) обследованных пациентов соответственно. Следовательно, элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника наблюдалась только у пациентов с гиперреактивностью A2A-рецептора. Повышение активности данного рецептора в отсутствие фармакологических препаратов, способных стимулировать аденозиновые A2A-рецепторы, приводит к заключению о неспецифическом влиянии ЛКТ на микроциркуляцию и метаболизм пуриновых нуклеотидов, в результате чего повышается уровень аденозина. Нельзя исключать, что ишемическое preconditioning тканей мочеточника, связанное с длительным пребыванием конкрементов в МВП, приводит к повышению экспрессии аденозиновых A2A-рецепторов [5], увеличению активности эктоферментов (CD73) и нуклеотидаз (экзо-5'-нуклеотидазы), участвующих в образовании аденозина при гипоксии [6], или снижению активности аденозиндеамины.

Во 2-й группе до назначения ЛКТ также выявлена гипореактивность A2A-рецептора. Тенденция к повышению активности данного рецептора проявилась уже в первые 24 часа после начала ЛКТ и достигла своего максимума через 5 суток. Обращает на себя внимание следующее:

если через 24 часа ЛКТ прирост активности A2A-рецептора составлял 8,2% ($p < 0,01$), то через 5 суток — 44,8% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным значением. В последующие двое суток активность рецептора оставалась стабильной и соответствовала уровню гипореактивности. Таким образом: (а) крупные конкременты не выводились из верхней трети мочеточника при наличии у пациента гипореактивности A2A-рецептора; (б) сохранение гипореактивности данного рецептора при неэффективной элиминации конкрементов, вероятно, связано с перманентным нарушением кровотока в тканях МВП при наличии в просвете конкрементов. Как следствие гипоксии/ишемии тканей мочеточника устанавливается низкий синтез АТФ в митохондриях и лимитируется образование внеклеточного аденозина в ГМК [7] или возникает дисфункция активности CD73 [8].

Исследовательский вопрос: зависит ли скорость траффика крупного конкремента в верхней трети мочеточника от активности A2A-рецептора, если таковая модулирует степень сокращения стенки мочеточника?

Анализ сроков выведения конкрементов из верхней трети мочеточника в 1-й группе позволил выделить 2 подгруппы пациентов: с быстрой (в течение 72 часов) — подгруппа А, и медленной — подгруппа Б (в течение 7 суток) элиминацией конкрементов. В обеих подгруппах до назначения ЛКТ выявлена гипореактивность A2A-рецептора (табл. 2).

В подгруппе А через 24 часа после начала ЛКТ активность аденозинового рецептора повысилась на 16,7% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и находилась в диапазоне нормореактивности (первая фаза). Через 48 часов у 5 (12,5%) пациентов на фоне нормореактивности A2A-рецептора ($44,0 \pm 0,7\%$, 95% ДИ: 42,0–46,0%) подтверждена элиминация конкрементов из верхней трети мочеточника, при этом активность рецептора превысила исходные значения на 11,4% ($p < 0,001$). У оставшихся 15 пациентов локализация конкрементов не изменилась, хотя активность данного рецептора увеличилась на 13,0% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим исследованием и возросла на 31,9% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным значением. Отмеченный уровень активности A2A-рецептора соответствовал диапазону нормореактивности. Следовательно, достижение нормореактивности A2A-рецептора в процессе ЛКТ не во всех случаях соответствовало быстрой элиминации конкрементов из верхней трети мочеточника.

Через 72 часа после начала ЛКТ у 15 пациентов конкременты перемещались из верхнего отдела в средний и нижний отделы мочеточника; процесс траффика происходил на фоне гиперреактивности A2A-рецептора; активность данного рецептора увеличилась на 21,5% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным значением и на 60,2% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным значением (вторая фаза). Таким образом, одним из условий быстрой элиминации конкрементов стало достижение уровня гиперреактивности A2A-рецептора. Судя по приросту активности рецептора через 24, 48, 72 часа относительно исходного значения на 16,7%, 31,9 60,2% соответственно аденозин воспроизводил усиление внутриклеточной сигнализации в ГМК; вероятно, при достижении гиперреактивности достигалась максимальная релаксация мышечной оболочки МВП, что способствовало траффку конкрементов.

Во 2-й группе через 24 часа ЛКТ-активность A2A-рецептора сохранялась в диапазоне гипореактивности. В течение 48 часов (первая фаза) после начала ЛКТ активность рецептора возросла на 14,6% ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями и сохранялась на стационарном уровне в течение 72 часов. Следовательно, у данного контингента больных на протяжении 3 суток поддерживалась гипореактивность A2A-рецептора, при этом ни в одном из случаев не наблюдалось элиминации конкрементов. Вторая фаза усиления аденозиновой сигнализации проявилась через 5 суток, когда активность рецептора повысилась на 12,4 и 37,4% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущей и исходной точками наблюдения; при этом достигалась нижняя граница нормореактивности рецептора. На достигнутом уровне нормореактивность A2A-рецептора сохранялась в течение 6 суток ЛКТ. Через 5–6 суток после начала ЛКТ элиминация конкрементов не выявлена ни в одном из случаев. Третья фаза воспроизведена через 7 суток, в течение которых наблюдалось выведение конкрементов из верхней трети мочеточника у всех пациентов. Активность A2A-рецептора увеличилась на 28,8 и 76,9% ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим и исходным сроками наблюдения; при этом достигался диапазон гиперреактивности. Следовательно, при быстрой и медленной элиминации конкрементов развивается стереотипная компенсаторная реакция, направленная на релаксацию ГМК, для которой характерно достижение гиперреактивности A2A-рецептора. При быстрой элиминации реактивность аденозиновой сигнализации характеризовалась двумя фазами: восстановлением и поддержанием нормореактивности A2A-рецептора на протяжении первых 48 часов ЛКТ, возникновением гиперреактивности рецептора в течение последующих 24 часов. При медленной элиминации конкрементов проявились три фазы реактивности аденозиновой сигнализации. Первая фаза длительностью 48 часов, когда сохранялась гипореактивность A2A-рецептора, несмотря на проведение ЛКТ, вторая — продолжительностью 4 суток (с 3-й по 6-е сутки), когда восстанавливалась и поддерживалась нормореактивность рецептора; третья фаза — достижение уровня гиперреактивности A2A-рецептора в течение 24 часов (7-е сутки ЛКТ). Таким образом, при медленном траффике конкрементов по сравнению с быстрой элиминацией принципиальное отличие касается длительности фаз гипореактивности (2 суток) и нормореактивности (4 суток) A2A-рецептора. Установление кинетики активности A2A-рецептора и временных промежутков дисфункции аденозиновой внутриклеточной сигнализации обосновывает необходимость разработки агонистов аденозиновых рецепторов в качестве нового терапевтического подхода к консервативному лечению нефролитиаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартная ЛКТ при нефролитиазе может влиять на активность аденозинового A2A-рецептора, который модулирует релаксацию ГМК мочеточника. Анализ трансформации пуриновых нуклеотидов в стенке МВП при их обструкции конкрементом, а также исследование влияния аденозина на мышечный тонус ГМК при длительной дилатации мочеточника позволяют оценить перспективу использования агонистов A2A-рецепторов для совершенствования тактики консервативного лечения нефролитиаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campsiehrer T., Zhu X., Vernooij R.W., Lock M.T. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;4(4):CD008509. Doi: 10.1002/14651858.CD008509.pub3.
2. Lee S.Y., Lee M.Y., Park S.H., et al. NS-398 (a selective cyclooxygenase-2 inhibitor) decreases agonist-induced contraction of the human ureter via calcium channel inhibition. *J. Endourol.* 2010;24(11):1863–68. Doi: 10.1089/end.2009.0461.
3. Guan N.N., Gustafsson L.E., Svennersten K., Inhibitory Effects of Urothelium-related Factors. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2017;121(4):220–24. Doi: 10.1111/bcpt.12785.
4. Shen H., Chen Z., Mokhtar A.D., et al. Expression of β -adrenergic receptor subtypes in human normal and dilated ureter. *Int. Urol. Nephrol.* 2017;49(10):1771–78. Doi: 10.1007/s11255-017-1667-y.
5. Eckle T., Krahn T., Grenz A., et al. Cardioprotection by ecto-5'-nucleotidase (CD73) and A2B adenosine receptors. *Circul.* 2007;115(12):1581–90. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669697.
6. Grenz A., Zhang H., Eckle T., et al. Protective role of ecto-5'-nucleotidase (CD73) in renal ischemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18(3):833–45. Doi: 10.1681/ASN.2006101141.
7. Nowak G., Megyesi J. γ -Tocotrienol Protects against Mitochondrial Dysfunction, Energy Deficits, Morphological Damage, and Decreases in Renal Functions after Renal Ischemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):12674. Doi: 10.3390/ijms222312674.
8. Minor M., Alcedo K.P., Battaglia R.A., Snider N.T. Cell type- and tissue-specific functions of ecto-5'-nucleotidase (CD73). *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2019;317(6):C1079–92. Doi: 10.1152/ajpcell.00285.2019.

Поступила 09.02.2022

Принята в печать 17.02.2022

Received 09.02.2022

Accepted 17.02.2022

Информация об авторах:

Баринов Эдуард Федорович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Адрес: 83003, Украина, Донецк, пр-т Ильича, 16; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242

Малинин Юрий Юрьевич – к.м.н., заведующий кафедрой урологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Адрес: 83003, Украина, Донецк, пр-т Ильича, 16; e-mail: jora2@list.ru. ORCID: 0000-0002-7809-5260

Григорян Хачен Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры урологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Адрес: 83003, Украина, Донецк, пр-т Ильича, 16; e-mail: khachengrigoryan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8785-1662.

Information about the authors:

Barinov Eduard Fedorovich – MD, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, State educational organization of higher professional education M. Gorky Donetsk National Medical University. Address: 83003, Ukraine, Donetsk, Ilyich Ave. 16; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242.

Malinin Yuri Yurievich – Cand.Med.Sci. Head at the Department of Urology State educational organization of higher professional education M. Gorky Donetsk National Medical University. Address: 83003, Ukraine, Donetsk, Ilyich Ave. 16; e-mail: jora2@list.ru. ORCID: 0000-0002-7809-5260.

Grigoryan Khachen Vladimirovich – Cand.Med.Sci. assistant at the Department of Urology State educational organization of higher professional education M. Gorky Donetsk National Medical University. Address: 83003, Ukraine, Donetsk, Ilyich Ave. 16; e-mail: khachengrigoryan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8785-1662.

© Коллектив авторов, 2022

КОРРЕКЦИЯ ДИЕТОЙ НАРУШЕНИЙ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ НЕГО

С.В. Тишкина¹, Н.А. Михайлова², А.М. Керцев¹, А.В. Тишкина³, А.В. Пушкина⁴, Е.А. Деринова⁵¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия²Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва, Россия³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия⁴ООО «Компания «Фесфарм»», Москва, Россия⁵ФГБУ НИИЦ ТПМ Минздрава РФ, Москва, Россия

Обоснование исследования. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) широко распространена среди пациентов, получающих программный гемодиализ (ПГД). Серьезным дестабилизирующим фактором нутриционного статуса является инсулинорезистентность и хроническое воспаление, которые особенно ярко выражены при наличии сахарного диабета (СД) в дополнение к хронической болезни почек (ХБП). Поскольку СД 2 типа (СД2) стал одной из ведущих причин терминальной стадии ХБП (ТХБП), особенно важно выработать эффективную стратегию, позволяющую противостоять развитию белкового истощения и обеспечить лучшую выживаемость и качество жизни таких пациентов. Мы полагаем, что выявление неадекватного потребления основных нутриентов и калорий, диетическое консультирование и коррекция диеты способны оказать заметное благотворное влияние на нутриционный статус и степень хронического воспаления у пациентов на ПГД, в т.ч. с СД2.

Цель: оценить эффективность диетотерапии в коррекции метаболических нарушений на основании комплексной оценки нутриционного статуса и динамики показателей хронического воспаления у пациентов с ХБП и СД2, находившихся на ПГД.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 79 пациентов (средний возраст – 62.0 ± 11 лет) со средней продолжительностью пребывания на диализе 10.0 ± 5.4 года. Пациенты были разделены на две группы: с СД2 (СД2+, $n=40$) и без СД2 (СД2-, $n=39$). В обеих группах проведен анализ нутриционного статуса пациентов (используя физикальные, лабораторные и инструментальные параметры), собраны и проанализированы данные о характере питания на основании пищевых дневников. Всем пациентам назначена индивидуальная корректирующая диета с целью приведения параметров рациона к рекомендуемым для пациентов на ПГД, в группе СД2+ – с учетом компенсации гипергликемии. В качестве дополнительного источника полноценного белка использовался соевый изолят. Динамику изменений показателей нутриционного статуса и хронического воспаления от исходных в обеих группах отслеживали через 6 и 12 недель диетотерапии. Проводился сравнительный анализ динамики показателей между группами.

Результаты. БЭН в 2 раза чаще регистрировалась в группе с СД2 – 26 (65%) пациентов, в группе без СД2 БЭН была выявлена лишь у 11 (28%) пациентов. Полученные исходные данные биоимпедансометрии свидетельствовали о более частом наличии у пациентов с СД2 «саркопенического ожирения»: сниженной тощей массы при наличии повышенной жировой массы тела и увеличении объема талии. Выраженность хронического воспаления, согласно соответствующим биомаркерам (уровни интерлейкинов-1 и -6, конечных продуктов гликозилирования, С-реактивного белка), также была выше в группе СД2+. Рацион пациентов с диабетом был беднее по всем макронутриентам и значительно ниже по энергетическому обеспечению. После коррекции состава рациона по макронутриентам и калориям в обеих группах отмечены позитивные изменения части объективных показателей нутриционного статуса и маркеров хронического воспаления к концу исследования (12-я неделя). Эти изменения были более наглядными в группе СД2+.

Заключение. Наличие СД2 у больных ХБП на гемодиализе существенно усугубляет нарушения нутриционного статуса и повышает степень хронического воспаления по сравнению с больными без СД2. Проводимая адекватная диетотерапия на основе полученных показателей нутриционного статуса и пищевых дневников позволяет снижать степень хронического воспаления и БЭН у больных данной категории.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет, нутриционный статус, диетотерапия, гемодиализ

Вклад авторов: С.В. Тишкина – статистическая обработка данных, анализ результатов, написание текста статьи; Н.А. Михайлова – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста статьи, редактирование окончательного варианта рукописи для печати; А.М. Керцев – сбор и обработка материалов; А.В. Тишкина – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных; А.В. Пушкина – редактирование рукописи; Е.А. Деринова – сбор и обработка материалов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тишкина С.В., Михайлова Н.А., Керцев А.М., Тишкина А.В., Пушкина А.В., Деринова Е.А. Коррекция диеты нарушений нутриционного статуса у больных на программном гемодиализе с сахарным диабетом 2 типа и без него. Клиническая нефрология. 2022; 1:59–68

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.59-68>

© Team of authors, 2022

CORRECTION OF NUTRITIONAL STATUS VIOLATIONS BY A DIET IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS WITH AND WITHOUT DIABETES TYPE 2

S.V. TISHKINA¹, N.A. MIKHAILOVA², A.M. KARTSEV¹, A.V. TISHKINA³, A.V. PUSHKINA⁴, E.A. DERINOVA⁵¹STATE BUDGET HEALTHCARE INSTITUTION OF MOSCOW HEALTHCARE DEPARTMENT CITY HOSPITAL N.A. N.I. PIROGOV, MOSCOW, RUSSIA²FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF FURTHER PROFESSIONAL EDUCATION RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE, MOSCOW, RUSSIA³PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY (RNRMU), MOSCOW, RUSSIA⁴FESPHARM LLC, MOSCOW, RUSSIA⁵FEDERAL STATE INSTITUTION NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER FOR THERAPY AND PREVENTIVE MEDICINE OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION (NMRC TPM), MOSCOW, RUSSIA

BACKGROUND. PROTEIN-ENERGY WASTING (PEW) IS WIDESPREAD CONDITION AMONG PATIENTS RECEIVING MAINTENANCE HEMODIALYSIS (MH). A SERIOUS DESTABILIZING FACTOR IN NUTRITIONAL STATUS IS INSULIN RESISTANCE AND CHRONIC INFLAMMATION, WHICH ARE ESPECIALLY PRONOUNCED IN THE PRESENCE OF DIABETES MELLITUS IN ADDITION TO CHRONIC KIDNEY DISEASE. GIVEN THAT TYPE 2 DIABETES MELLITUS (T2DM) HAS BECOME ONE OF THE LEADING CAUSES OF END-STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE (ESRD), IT IS ESPECIALLY IMPORTANT TO DEVELOP AN EFFECTIVE STRATEGY TO RESIST THE PROGRESSION OF PROTEIN DEPLETION AND ENSURE BETTER SURVIVAL AND QUALITY OF LIFE IN SUCH PATIENTS. WE BELIEVE THAT IDENTIFYING INADEQUATE INTAKE OF ESSENTIAL NUTRIENTS AND CALORIES, DIETARY COUNSELING AND DIET CORRECTION CAN MAKE A NOTICEABLE BENEFICIAL EFFECT ON NUTRITIONAL STATUS AND THE DEGREE OF CHRONIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH PEW, INCLUDING THOSE WITH T2DM.

THE AIM OF THE STUDY. TO ASSESS THE EFFICACY OF DIET THERAPY IN THE CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS BASED ON A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL STATUS AND DYNAMICS OF CHRONIC INFLAMMATION BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CKD AND T2DM ON MH.

MATERIAL AND METHODS. THE STUDY INVOLVED 79 PATIENTS (MEAN AGE 62.0 ± 11 YEARS), WITH AN AVERAGE DURATION OF MH 10.0 ± 5.4 YEARS. PATIENTS WERE DIVIDED INTO 2 GROUPS: WITH T2DM (T2DM+, $n=40$) AND WITHOUT T2DM (T2DM-, $n=39$). IN BOTH GROUPS, AN ANALYSIS OF THE NUTRITIONAL STATUS OF PATIENTS WAS CARRIED OUT (USING PHYSICAL, LABORATORY AND INSTRUMENTAL PARAMETERS), THE DATA OF PROTEIN, FAT AND CARBOHYDRATES DIETARY INTAKE WERE COLLECTED AND ANALYZED ON THE BASIS OF FOOD DIARIES. ALL PATIENTS WERE PRESCRIBED AN INDIVIDUAL CORRECTIVE DIET IN ORDER TO BRING THE PARAMETERS OF THE DIET TO THOSE RECOMMENDED FOR PATIENTS ON MH, IN THE T2DM GROUP — TAKING INTO ACCOUNT THE COMPENSATION OF HYPERGLYCEMIA. SOY ISOLATE WAS USED AS AN ADDITIONAL SOURCE OF COMPLETE PROTEIN. THE DYNAMICS OF CHANGES IN INDICATORS OF NUTRITIONAL STATUS AND CHRONIC INFLAMMATION FROM BASELINE IN BOTH GROUPS WAS MONITORED AFTER 6 AND 12 WEEKS OF DIET THERAPY. A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF INDICATORS BETWEEN THE GROUPS WAS CARRIED OUT.

RESULTS. PEW WAS 2 TIMES MORE FREQUENT IN THE GROUP WITH T2DM — 26 (65%) PATIENTS; IN THE GROUP WITHOUT T2DM, PEW WAS DIAGNOSED ONLY IN 11 (28%) PATIENTS. THE INITIAL BIOIMPEDANCE DATA OBTAINED INDICATED A MORE FREQUENT PRESENCE IN PATIENTS WITH T2DM OF "SARCOPENIC OBESITY": REDUCED LEAN MASS IN THE PRESENCE OF INCREASED BODY FAT AND INCREASED WAIST CIRCUMFERENCE. THE SEVERITY OF CHRONIC INFLAMMATION, ACCORDING TO THE CORRESPONDING BIOMARKERS (INTERLEUKINES 1 AND 6, ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS, C-REACTIVE PROTEIN) WAS ALSO HIGHER IN THE T2DM+ GROUP. THE DIET OF DIABETIC PATIENTS WAS POORER IN ALL MACRONUTRIENTS AND SIGNIFICANTLY LOWER IN ENERGY SUPPLY. AFTER CORRECTING THE COMPOSITION OF THE DIET FOR MACRONUTRIENTS AND CALORIES, POSITIVE CHANGES IN SOME OF THE OBJECTIVE INDICATORS OF NUTRITIONAL STATUS AND BIOMARKERS OF CHRONIC INFLAMMATION WERE NOTED IN BOTH GROUPS BY THE END OF THE STUDY (12 WEEKS). THESE CHANGES WERE MORE EVIDENT IN THE T2DM+ GROUP.

CONCLUSION. THE PRESENCE OF T2DM IN PATIENTS WITH CKD ON MH SIGNIFICANTLY AGGRAVATES THE DISTURBANCES IN NUTRITIONAL STATUS AND INCREASES THE DEGREE OF CHRONIC INFLAMMATION IN COMPARISON WITH PATIENTS WITHOUT T2DM. CONDUCTED ADEQUATE DIETARY THERAPY BASED ON THE OBTAINED INDICATORS OF NUTRITIONAL STATUS AND FOOD DIARIES CAN REDUCE THE DEGREE OF CHRONIC INFLAMMATION AND PEW IN THIS CATEGORY OF PATIENTS.

KEY WORDS: CHRONIC KIDNEY DISEASE, DIABETES MELLITUS, NUTRITIONAL STATUS, DIETOTHERAPY, HEMODIALYSIS

Authors' contributions: S.V. Tishkina — statistical data processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; N.A. Mikhailova — conception and design of the study, analysis and interpretation of data, ultimate approval of the version to be published; A.M. Kartsev — acquisition of data; A.V. Tishkina — acquisition of data; A.V. Pushkina — critical revising the manuscript; E.A. Derinova — acquisition of data.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.
Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tishkina S.V., Mikhailova N.A., Kartsev A.M., Tishkina A.V., Pushkina A.V., Derinova E.A. Correction of nutritional status violations by a diet in patients on maintenance hemodialysis with and without diabetes type 2. *Clinical Nephrology*. 2022; 1: 59–68

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.59-68>

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — серьезная медикосоциальная проблема здравоохранения всех стран. Согласно последней редакции Атласа диабета Международной диабетической федерации (IDF Diabetes Atlas), опубликованного в 2021 г., за последние 20 лет заболеваемость СД удвоилась и число пациентов с СД достигло 10,5% мировой популяции в возрасте от 20 до 79 лет, составив на сегодняшний день 537 млн человек. По прогнозам исследователей, к 2030 г. с СД будут жить 11,3% населения Земли [1]. Причем прирост заболеваемости идет опережающими темпами, поскольку всего за год до этого тот же Атлас диабета констатировал распространенность СД, равную 9,3% населения, и прогнозировал ее повышение к 2030 г. до 10,2% [2]. Возможно, ухудшение связано с продолжающейся пандемией Covid-19 и постковидным синдромом, неблагоприятно влиявшими на состояние здоровья населения в целом. Российский национальный регистр эндокринопатий свидетельствует, что на 01.01.2019 3,03% населения страны страдали СД2. Впрочем реальная распространенность СД2 при экстраполяции результатов кросс-секционного исследования NATION, вероятно, превышает 5% общей популяции [3]. Ежегодно в России выявляется до 379 новых случаев ХБП на 10 тыс. пациентов с СД2, при этом абсолютное ежегодное число новых случаев ХБП 5-й ст. в 2013–2017 гг. составило от 745 до 1887 [4]. Следует отметить, что средняя годовая стоимость

лечения одного пациента с СД2 составляет 279 609 руб., на прямые медицинские затраты приходится 105 337 руб., из них 57% — на лечение осложнений СД, в т.ч. диабетической нефропатии (ДН) [5]. Переход пациента на программный гемодиализ (ПГД) многократно увеличивает расходы. ДН становится главной причиной терминальной стадии ХБП (ТХБП) во многих странах и доля пациентов с СД на диализе достигает в Западной Европе и США 30–40% [6]. К сожалению, в отечественной литературе сведения о числе пациентов с СД на заместительной почечной терапии ограничены, но даже по данным на 2013 г. таких пациентов было 19% среди начинающих лечение ПГД [7]. У пациентов СД младше 55 лет, перешедших на ГД, смертность выше в 14 раз по сравнению с лицами общей популяции того же возраста. ТХБП так же увеличивает риск смерти в 7 раз в возрастной категории 55–64 года и в 6 раз в группе 65–74 лет. [8]. В дополнение к ранее известным патогенетическим механизмам развития и прогрессирования ДН (нарушение внутрипочечной гемодинамики, гиперфильтрация, дисфункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, генетические факторы) в последние годы интенсивно обсуждается вовлеченность провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов-6 и -1 (ИЛ-6 и -1) [9]. Контролируемая воспалительная реакция здорового организма на внешние и внутренние повреждающие стимулы призвана организовывать межклеточное взаимодействие и метаболические процессы таким

образом, чтобы максимально быстро избавлять организм от поврежденных клеток и инициировать восстановление тканей. Однако дисрегуляция воспаления при уремии и СД приводит к его хронизации и промотированию многочисленных осложнений, включая атеросклероз, остеопороз, белково-энергетическую недостаточность (БЭН). Причины повышенного синтеза цитокинов иммунокомпетентными клетками (Т-хелперами) разнообразны и до конца не изучены. Помимо токсического действия гипергликемии имеются данные о дефекте митохондрий и нарушении метаболизма жирных кислот в Т-лимфоцитах пациентов с СД, запускающими процессы синтеза цитокинов [10]. Неменьшим влиянием на прогрессирование сердечно-сосудистых повреждений и увеличение смертности среди пациентов с СД и ХБП обладают конечные продукты гликозилирования (КПГ), накапливающиеся в сосудистой стенке и кардиомиоцитах и ускоряющие образование атеросклеротических бляшек и фиброза сердечной мышцы [11]. У пациентов с СД повышенные уровни КПГ закономерно в условиях персистирующей или интермиттирующей гипергликемии, но и у пациентов с ХБП без СД уровень КПГ так же повышен вследствие их усиленного образования в условиях оксидативного и карбоксильного стресса и нарушения элиминации почками [12]. Повышение катаболизма белка на фоне персистирующего уремического воспаления и оксидативного стресса вкупе с недостаточным поступлением макронутриентов и калорий приводит к прогрессирующей БЭН, которая наряду с другими осложнениями уремии (анемией, минерально-костными нарушениями) служит независимым фактором, ухудшающим качество жизни и многократно увеличивающим риск смерти пациентов на ПГД [13, 14].

С учетом всего сказанного диетотерапия, направленная на сохранение мышечной массы и обеспечивающая достаточное энергетическое восполнение, должна быть одним из ключевых принципов терапии пациентов на ПГД. Несоблюдение рекомендуемого уровня потребления белка 1,0–1,2 г/кг/сут. и калорийности 30–35 ккал/кг ид. веса/сут. служит предиктором неблагоприятных исходов для пациентов на ПГД [15]. В то же время многие исследователи отмечают, что своевременно и правильно организованное лечебное питание пациентов на ПГД способно существенно улучшать как самочувствие, так и объективные маркеры БЭН [16–19]. Следует отметить, что влияние диетотерапии и индивидуального консультирования на степень хронического уремического воспаления остается недостаточно исследованным и касается в основном исключения «провоспалительных» ингредиентов рациона (полуфабрикатов, простых сахаров, пищевых добавок и пр.) [20].

Также мало работ, прицельно изучающих нарушение питания пациентов с СД на ПГД и возможного противовоспалительного эффекта от восполнения у них в рационе недостатка белка и калорий. По-прежнему в нефрологическом сообществе есть немало скептиков, которые указывают, что в повседневной практике без постоянного и пристального контроля питания со стороны диетолога в условиях дефицита времени и отсутствия или недостаточной приверженности пациентов рекомендациям лечащего врача организовать коррекцию рациона и добиться значимых успехов невозможно, особенно у столь сложных пациентов, какими являются больные СД2.

Цель исследования: оценить возможность и степень коррекции нутриционного статуса сбалансированным питанием за относительно короткий срок в 12 недель и достижимость смягчения хронического воспаления по мере снижения выраженности БЭН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование проводилось среди пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на программном гемодиализе не менее 1 года. Отобранные из общей диализной популяции пациенты были распределены в две группы с СД2 (СД2+, n=40) и без СД2 (СД2-, n=39), сопоставимые по половозрастным характеристикам (ср. возраст – 64,1 и 62,6 года соответственно; p=0,3). Все обследованные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ. В исследование не включались пациенты с тяжелыми осложнениями СД2 (трофические язвы, диабетическая стопа), циррозом и фиброзом печени, перенесшие онкологические заболевания в течение 5 предшествующих лет, злоупотреблявшие лекарственными препаратами или алкоголем (более 2 единиц алкоголя в сутки [1 ЕД=10 мл, или 8 г, чистого этилового спирта]); не способные придерживаться диетических рекомендаций. Диагноз БЭН выставлялся в соответствии с критериями Международного общества питания и метаболизма при ХБП (ISRNM) [21]. Подробная клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в нашей статье, опубликованной в 2020 г. [22]. Все пациенты получили индивидуальные консультации по коррекции рациона в соответствии с данными исходного обследования. Через 6 недель проводились повторные консультации и корректирование рациона на основании полученных данных промежуточного обследования. Итоговое обследование и контроль рациона проводили через 12 недель диетотерапии. В качестве дополнительного источника белка пациентам с низким его потреблением назначался изолят соевого белка (20–30 г/сут.). Протокол клинического исследования представлен в *табл. 1*.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Рассчитывали средние величины, стандартные средние ошибки, доверительный интервал, медиану, квартили и стандартное отклонение. Оценка межгрупповых различий проведена с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни для несопоставленных совокупностей и критерия Вилкоксона для сопоставленных совокупностей. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica. 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика антропометрических показателей в процессе исследования представлена в *табл. 2*.

Исходная оценка нутриционного статуса выявила наличие БЭН у 37 (47%) из 79 человек, принимавших участие в исследовании. Частота БЭН в группе СД2- составила 28%

(11 пациентов), в группе СД2+ 65% (26 пациентов), что в 2 с лишним раза больше. Наличие не менее 2 критериев БЭН, что расценивалось как риск ее развития, имело место у всех оставшихся пациентов с СД и у 19 (48%) — без СД. Таким образом, не страдали БЭН и не имели факторов риска ее развития только 9 (23%) пациентов без СД. Средний ИМТ в группе СД2+ был достоверно выше, чем в СД2-, но показатели количественного и функционального состояния мышечной массы (сила кисти, % тощей массы, окружность плеча, преддиализный уровень креатинина) — хуже. Снижение мышечной силы косвенно отразилось в достоверной разнице баллов оценки физического состояния в опроснике SF-36 не в пользу пациентов с СД2. Повышение ИМТ в группе СД2+ сочеталось с достоверно большей окружностью талии и % жировой массы. Эта разница между группами сохранялась на протяжении всего исследования (рис. 1).

Эти данные свидетельствуют о более выраженной степени саркопенического ожирения у пациентов СД2+. В течение первых 6 недель после начала диетотерапии существенных изменений в антропометрических параметрах в обеих группах не произошло, за исключением небольшого уменьшения объема талии у мужчин в группе СД2+. Между группами сохранялись

прежние достоверные различия. К концу периода наблюдения отмечено достоверное увеличение процента как жировой, так и тощей массы, скорости ходьбы и баллов в разделе физического состояния опросника SF-36 в обеих группах. Дополнительно у мужчин в группе СД2+ отмечено дальнейшее уменьшение окружности талии (в среднем на 3 см за 12 недель), в группе

Рис. 1. Динамика ИМТ в группах СД2+ и СД2- за время исследования

ИМТ, кг/м² (норма 18,5–24,99 согласно определению ВОЗ 1991)

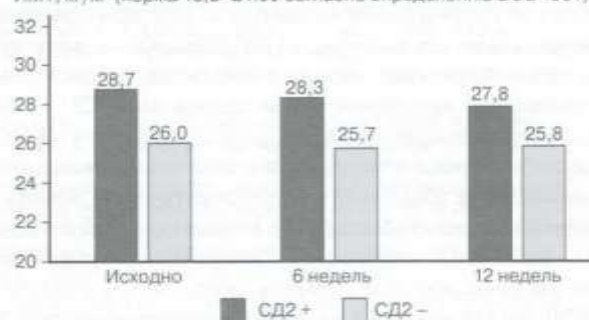


Таблица 1. Протокол проводимого обследования

Параметры	Исходное обследование	6-я неделя исследования	12-я неделя исследования
Информированное согласие	+		
Критерии включения и исключения из исследования	+		
Анамнез	+		
Оценка сопутствующей терапии	+	+	+
Физикальное обследование	+	+	+
Антропометрические данные (окружность плеча, обхват талии, толщина кожно-жировых складок, индекс массы тела – ИМТ)	+	+	+
Показатели саркопии (индексы жировой и тощей массы, сила кисти, скорость ходьбы)	+		+
Заполнение опросника качества жизни (SF-36)	+		+
Заполнение 3-дневных пищевых дневников	+	+	+
Оценка адекватности гемодиализа (KT/V)	+	+	+
Общий анализ крови	+	+	+
Биохимические показатели крови			
Общий белок	+	+	+
Альбумин	+	+	+
Мочевина	+	+	+
Креатинин	+	+	+
Трансфетин	+	+	+
С-реактивный белок (СРБ)	+	+	+
Ферритин	+	+	+
Глюкоза	+	+	+
Маркеры хронического воспаления			
Интерлейкин-1 (ИЛ-1)	+	+	+
Интерлейкин-6 (ИЛ-6)	+	+	+
КПГ	+	+	+
Инструментальные методы обследования			
Биоимпеданс	+	+	+
ЭКГ	+	+	+
Эхо-КГ	+		+
УЗИ брюшной полости	+		+

СД2- помимо физического состояния улучшились и характеристики жизнеспособности в опроснике SF-36.

Изменение лабораторных показателей представлено в табл. 3.

Исходный уровень альбумина не различался по группам и формально соответствовал нормальному референсному интервалу 35–45 г/л ($37,82 \pm 5,1$ г/л в группе СД2+ и $39,64 \pm 3,66$ г/л в группе СД2-), однако уровень преальбумина (транстиретина), который более достоверно отражает состояние

общего пула белка в организме, был снижен в обеих группах ($170,85 \pm 72,43$ мг/л у пациентов с СД2 и $186,13 \pm 65,61$ мг/л у пациентов без СД2). Уже через 6 недель после корректировки рациона в обеих группах достоверно повысился уровень транстиретина, и этот положительный тренд сохранился до конца исследования, так что в группе СД2- к 12-й неделе уровень транстиретина достиг нормального значения, в группе СД2+ вплотную приблизился к нижней границе нормы (рис. 2).

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ХБП БЕЗ СД (СД-) И ХБП С СД (СД+) В ТЕЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Параметры	Исходно			6-я неделя			12-я неделя		
	СД2+	СД2-	p	СД2+	СД2-	p	СД2+	СД2-	p
Адекватность ГД КТ/V	$1,32 \pm 0,15$	$1,30 \pm 0,15$	0,542	$1,4 \pm 0,17$	$1,3 \pm 0,15$	0,14	$1,4 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,17$	0,92
Сила кисти, кг (достоверное наличие саркопении для лиц старше 60 лет: женщины <20, мужчины <30)									
В целом по группам:	$48,6 \pm 8,96$	$54,26 \pm 9,42$	0,006				$49,0 \pm 9,1$	$54,8 \pm 8,7$	0,007
мужчины	$37,5 \pm 7,2$	$54,1 \pm 8,3$	0,002				$37,7 \pm 6,6$	$54,5 \pm 8,0$	0,004
женщины	$25,2 \pm 8,9$	$35,8 \pm 9,1$	0,01				$25,3 \pm 8,7$	$36,0 \pm 9,4$	0,01
Скорость ходьбы, м/сек (N>0,8)	$0,8 \pm 0,18$	$0,93 \pm 0,19$	0,054				$0,9 \pm 0,4^*$	$1,0 \pm 0,2^*$	0,04
SF-36 сум	$70,15 \pm 17,01$	$70,95 \pm 15,93$	0,662				$76,3 \pm 10,5^*$	$79,4 \pm 15,6^*$	0,0003
SF-36 физическое состояние баллы	$14,97 \pm 3,19$	$17 \pm 4,85$	0,046				$17,5 \pm 5,7^*$	$18,2 \pm 7,2^*$	0,01
SF-36 жизнеспособность баллы	$13,74 \pm 2,96$	$13,74 \pm 2,96$	0,582				$13,7 \pm 2,9$	$14,7 \pm 2,9^*$	0,039
Масса тела, кг	$84,81 \pm 14,63$	$79,93 \pm 17,51$	0,093	$84,7 \pm 14,6$	$78,7 \pm 17,1$	0,04	$83,2 \pm 13,6$	$78,7 \pm 17,9$	0,09
ИМТ, кг/м ² (N 18,5–24,99 согласно определению ВОЗ, 1991)	$28,7 \pm 4,50$	$26,0 \pm 3,48$	0,002	$28,3 \pm 4,4$	$25,7 \pm 3,6$	0,005	$27,8 \pm 4,2$	$25,8 \pm 5,2$	0,012
Окружность плеча, см (единой нормы не существует)									
В целом по группам:	$31,81 \pm 4,22$	$31,05 \pm 12,67$	0,06	$29,5 \pm 4,3$	$28,9 \pm 5,3$	0,05	$29,4 \pm 4,0$	$27,5 \pm 4,5$	0,08
мужчины	$31,2 \pm 3,3$	$30,1 \pm 10,4$	0,15	$29,1 \pm 3,2$	$29,8 \pm 4,1$	0,07	$29,5 \pm 2,9$	$27,9 \pm 4,1$	0,14
женщины	$32,5 \pm 5,1$	$27,9 \pm 5,1$	0,003	$30,8 \pm 5,4$	$27,5 \pm 5,1$	0,015	$30,7 \pm 5,2$	$26,9 \pm 5,2$	0,02
Окружность талии, см (N <80 для женщин, <94 для мужчин)									
В целом по группам:	$109,71 \pm 14,74$	$100,82 \pm 4,32$	0,012	$108,4 \pm 14,2$	$100,1 \pm 14,2$	0,02	$106,6 \pm 13,1$	$98,2 \pm 17,2$	0,04
мужчины	$109,5 \pm 14,5$	$105,3 \pm 10,4$	0,007	$107,9 \pm 14,1^*$	$104,5 \pm 10,3$	0,03	$106,9 \pm 13,7^*$	$104,0 \pm 12,6$	0,01
женщины	$108,9 \pm 15,5$	$93,7 \pm 17,0$	0,005	$108,0 \pm 14,7$	$93,0 \pm 16,9$	0,009	$107,3 \pm 12,9$	$92,5 \pm 21,0$	0,002
Жировая масса, %	$33,7 \pm 5,7$	$27,5 \pm 4,2$	0,002				$38,1 \pm 5,1^*$	$33,1 \pm 3,1^*$	0,006
Тонкая масса, %	$35,2 \pm 3,6$	$49,0 \pm 4,8$	0,003				$36,9 \pm 3,4^*$	$50,1 \pm 2,8^*$	0,004

* $p < 0,05$ между исходными и последующими показателями в одной группе.

ТАБЛИЦА 3. ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ГРУППАХ ХБП БЕЗ СД (СД-) И ХБП С СД (СД+) В ТЕЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Параметры	Исходно			6-я неделя			12-я неделя		
	СД2+	СД2-	p	СД2+	СД2-	p	СД2+	СД2-	p
Гемоглобин, г/л (N 120–160)	$110,98 \pm 9,69$	$113,49 \pm 10,04$	0,449	$114,9 \pm 10,7^*$	$111,6 \pm 10,7$	0,09	$112,6 \pm 11,5$	$111,0 \pm 11,0$	0,2
Креатинин, мкмоль/л (N 53–97)	$666,9 \pm 214,60$	$787,03 \pm 197,73$	0,023	$705,9 \pm 174,1$	$790,6 \pm 205,9$	0,06	$711,1 \pm 202,3^*$	$780,0 \pm 180,0$	0,21
Альбумин, г/л (N 35–50)	$37,82 \pm 5,11$	$39,64 \pm 3,66$	0,172	$37,4 \pm 0,5$	$40,1 \pm 1,5$	0,5	$39,9 \pm 1,5^*$	$39,0 \pm 1,2$	0,55
Транстиретин, мг/л (N 200–300)	$170,85 \pm 72,43$	$186,13 \pm 65,61$	0,42	$189,0 \pm 71,4^*$	$213,1 \pm 62,5^*$	0,97	$193,0 \pm 71,1^*$	$218,5 \pm 62,2^*$	0,12
Холестерин общий, ммоль/л (N 4–7)	$4,85 \pm 1,14$	$5,25 \pm 3,12$	0,715	$4,6 \pm 1,2$	$4,7 \pm 1,1$	0,77	$4,5 \pm 1,0$	$4,6 \pm 0,9$	0,54
Глюкоза ммоль/л (N 4,1–5,9)	$9,0 \pm 1,90$	$4,7 \pm 0,5$	0,0001	$8,5 \pm 2,14$	$4,3 \pm 0,56$	0,0001	$8,3 \pm 1,6$	$4,5 \pm 0,35$	0,0001

* $p < 0,05$ между исходными и последующими показателями в одной группе.

Кроме того, в группе СД2+ отмечена достоверная положительная динамика в уровне альбумина (в среднем на 2 г/л к концу исследования) и преддиализного уровня креатинина. Гликемический профиль за время терапии не ухудшился: средние уровни тощаковой глюкозы, гликированного гемоглобина и дозы гипогликемических препаратов у пациентов с СД2 не менялись на протяжении всего исследования. Достоверный прирост уровня гемоглобина к 6-й неделе в группе СД2+ мог не быть напрямую связанным с диетотерапией.

Особого внимания заслуживают изменения маркеров воспаления (табл. 4).

Исходно КППГ и СРБ были повышены в обеих группах без достоверных различий, но уровни ИЛ-1 и ИЛ-6 были выше в

группе СД2+, что свидетельствует о более напряженной воспалительной реакции у этих пациентов. К 6-й неделе диетотерапии значимых изменений в уровнях ИЛ-1, -6 и КППГ не произошло, но к 12-й неделе отмечено достоверное снижение этих показателей в обеих группах, причем исчезла межгрупповая разница, за исключением слабого различия в уровне ИЛ-1 не в пользу группы СД2+. Динамика КППГ проиллюстрирована на рис. 3.

Исходные уровни потребления нутриентов и калорий, а также их динамика на протяжении исследования представлены в табл. 5.

Трехдневные дневники показали, что средние уровни потребления белка и калорий в группе СД2- соответствовали рекомендованным для диализной популяции ($\geq 1,1$ г/кг белка и 30–35 ккал/кг ид. веса/сут.), хотя 9 (23%) пациентов

Рис. 2. Динамика уровней транстретина в группах за время исследования



Рис. 3. Динамика уровней конечных продуктов гликозилирования (КППГ) за время исследования



Таблица 4. Динамика показателей хронического воспаления в группах ХБП без СД (СД-) и ХБП с СД (СД+) в течение исследования

TABLE 4. DYNAMICS OF CHRONIC INFLAMMATION INDICATORS IN THE GROUPS OF CKD WITHOUT DM (DM-) AND CKD WITH DM (DM+) DURING THE STUDY

Параметры	Исходно		p	60-я неделя		p	12-я неделя		p
	СД2+	СД2-		СД2+	СД2-		СД2+	СД2-	
Лейкоциты, тыс/мкл (N 4–9)	7,78±2,02	6,07±1,79	0,0002	7,2±4	5,9±1,5	0,01	6,7±2*	5,9±1,6	0,06
КППГ, пг/мл (N<33)	64,75±19,3	70,22±18,05	0,19	63,6±21,5	65,8±17,7	0,72	57,5±21,9*	62,2±17,6*	0,42
ИЛ-1, пг/мл (N<5)	4,55±3,23	3,65±2,80	0,01	4,4±2,9	3,6±2,9	0,03	3,6±1,2*	3,0±1,4*	0,032
ИЛ-6, пг/мл (N<5,9)	5,43±1,70	4,93±5,74	0,0002	5,3±1,8	5,0±5,9	0,001	4,7±1,7*	4,5±3,4	0,06
СРБ, мг/л (N<5)	11,08±5,81	11,24±10,90	0,267	10,0±5,3	14,8±18,1	0,86	6,3±2,9*	10,8±15,9	0,47

* $p < 0,05$ между исходными и последующими показателями в одной группе.

Таблица 5. Динамика показателей состава рациона пациентов в группах ХБП без СД (СД-) и ХБП с СД (СД+) в течение исследования

TABLE 5. DYNAMICS OF NUTRIENT INTAKE IN THE DIET OF PATIENTS IN THE GROUPS OF CKD WITHOUT DM (DM-) AND CKD WITH DM (DM+) DURING THE STUDY

Параметры	Исходно		p	6-я неделя		p	12-я неделя		p
	СД2+	СД2-		СД2+	СД2-		СД2+	СД2-	
Калорийность, ккал	2024,9±1098,2	3235,4±1930,1	0,005	2614,3±492,3*	2920,0±1003,0	0,37	2425,2±967,2	3162,1±1424,1	0,012
Калорийность, ккал/кг (N 30–35)	23,6±13,0	41,6±25,4	0,001	30,0±3,1*	34,7±8,4*	0,004	30,0±11,3*	37,0±19,8	0,006
Белки, г	91,4±50,6	155,2±100,3	0,003	91,2±25,3	128,9±56,2*	0,07	137,3±50,0*	145,3±72,1	0,66
Белки, г/кг (N 1,1–1,2)	1,1±0,7	1,9±1,4	0,005	1,1±0,2	1,5±0,8	0,001	1,5±0,9*	1,3±1,1*	0,02
Жиры, г	71,5±41,4	150,5±149,4	0,001	72,7±12,6	161,4±30,5	0,002	87,5±25,8	132,3±26,7	0,16
Углеводы, г	171,47±127,44	319,103±226,701	0,001	373,9±89,5*	319,2±78,7	0,02	264,2±67,4*	442,5±63,5*	0,002

* $p < 0,05$ между исходными и последующими показателями в одной группе.

потребляли белка менее 1 г/кг/сут., 10 (25%) — менее 30 ккал/кг/сут. В группе СД2+ средние показатели потребления белка были близки к рекомендованным (1,08 г/кг/сут.), но калорийность рациона была значительно ниже (23,6 ккал/кг/сут.). Число пациентов со сниженным потреблением белка в этой группе составило 17 (42%), со сниженным потреблением калорий — 24 (60%). С каждым пациентом проведено индивидуальное консультирование, разработаны изменения в рационе (в т.ч. назначение соевого изолята пациентам со сниженным аппетитом и значительным недостатком потребляемого белка), призванные довести калорийность питания до 30–35 ккал/кг/сут. и количества белка — до уровня 1,1–1,2 г/кг/сут. Были даны также общие рекомендации с целью повысить приверженность пациентов более здоровой диете (с исключением фаст-фуда, дополнением рациона овощами, крупами и пищевыми волокнами). Уже промежуточные трехдневные пищевые дневники, заполненные на 6-й неделе исследования, продемонстрировали положительные изменения в рационе: калорийность в группе СД2+ нормализовалась, в группе СД2- снизилась (но осталась в рекомендуемых пределах). Повторное консультирование проводилось только тем пациентам в обеих группах, у которых, по данным дневников, сохранялись диспропорции в рационе. Контрольные пищевые дневники, заполненные на 12-й неделе исследования, показали сохранение достигнутого уровня калорийности пищи в группе СД2+ и достоверное увеличение потребления белка, которое стало соответствовать рекомендуемому всем пациентам группы. В группе СД2- потребление белка несколько снизилось (с 1,9 до 1,3 г/кг/сут.), но не вышло за рамки рекомендуемого уровня. В обеих группах повысилось потребление углеводов (за счет сложных углеводов), более выраженное в группе СД2-. Интересно, что увеличение калорийности питания в группе СД2+ не привело к значимому изменению средних значений тощачковой глюкозы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Доля пациентов с СД на ПГД неуклонно растет во всем мире [6, 7], отражая, с одной стороны, неблагоприятные тренды заболеваемости СД в общей популяции [1–3], с другой стороны, повышенный риск развития поражения почек и ускоренного прогрессирования ХБП при этой патологии [23]. БЭН у пациентов на гемодиализе широко распространена и имеет мультифакторный генез. Основными патогенетически значимыми причинами ее развития служат хроническое воспаление, кишечный дисбиоз, инсулинорезистентность, метаболический ацидоз, потери аминокислот и белка во время процедур гемодиализа, дефицит витамина D, дисгевзия, гипосмия и некоторые другие. Действуя в комплексе, они приводят к отрицательному азотистому балансу. Как СД, так и ХБП — это состояния, характеризующиеся хроническим оксидативным стрессом и воспалением. Сочетание СД с ХБП увеличивает степень активации хронического воспаления и усугубляет риск развития БЭН. В качестве маркеров выраженности воспалительного процесса и степени оксидативного стресса нами были выбраны КПП, ИЛ-1 и -6. Известно, что повышенный уровень КПП сопровождает СД2 даже в условиях сохранной функции почек. В то же время повышенный уровень КПП определяется при ХБП 3–5-й ста-

дий без наличия СД2 вследствие повышенного образования в условиях уремии и снижения экскреции. Повреждающее действие КПП частично связано с модификацией макромолекул, в частности матриксных белков (протеогликанов, коллагенов, ламинина, остеокальцина, матрикс-гла-протеина, фибронектина и др.), липидов, нуклеиновых кислот, что приводит к ускоренному старению тканей организма и сосудистой кальцификации, частично — с активацией синтеза цитокинов и свободных радикалов при связывании с соответствующими рецепторами на мембранах клеток [24]. КПП служат независимым фактором риска смерти и у пациентов с СД и ХБП [12]. Воздействие цитокинов на центральную нервную систему выражается в изменении синтеза и свойств некоторых нейротрансмиттеров, что приводит как к снижению аппетита, так и к изменению метаболизма. У здорового взрослого человека ежедневно синтезируется и подвергается деградации около 300 г белка (4–5 г/кг/сут.) [25]. Даже небольшой, но постоянный белковый и/или энергетический дисбаланс может оказать существенное влияние на тощую массу. Исследования показали, что гемодиализ усиливает катаболизм белка. Восполнение потерь аминокислот с диализатом во время сеанса гемодиализа, которое может достигать 10 г за процедуру, происходит в значительной степени за счет катаболизма белков мышечной ткани [26, 27]. Несмотря на то что на скелетную мускулатуру приходится только 30% от общего обмена белка, именно она служит источником восполнения потерь белка вследствие большей чувствительности процессов обмена к воздействию цитокинов, чем другие ткани [28]. ИЛ-6 играет ключевую роль в регуляции белкового обмена в мышцах, а также в печени. Несмотря на то что большая часть циркулирующего ИЛ-6 секретируется активированными макрофагами и лимфоцитами, адипоциты и скелетные мышцы также являются возможным источником этого цитокина. Общий отток ИЛ-6 из мышц в вену наблюдается во время гемодиализа, что связано с увеличением уровня мРНК ИЛ-6 и экспрессией белка в скелетных мышцах [29]. ИЛ-6 и другие цитокины усиливают протеолиз и противостоят анаболическому воздействию нутриционной поддержки. ИЛ-1 также является одним из ключевых цитокинов, связанных с развитием кахексии у пациентов с ХБП. Более того, ИЛ-1 — медиатор процессов регулирования активности ИЛ-6 и ФНО- α : блокирование его синтеза в экспериментальных исследованиях приводило к снижению уровней всех трех показателей в сыворотке и параллельному улучшению аппетита, набору массы тела у мышей с уремией [30].

Таким образом, мы предположили, что отслеживание динамики уровней КПП, ИЛ-1 и -6 в сочетании с фиксацией изменений показателей нутриционного статуса и состава рациона пациентов на фоне диетотерапии позволит определить потенциал диетотерапии в регрессе выраженности хронического воспаления и саркопении у пациентов на гемодиализе, в т.ч. с СД2. Ранее возможность снижения маркеров воспаления у пациентов с СД2 без ХБП на фоне диеты или диеты в сочетании с увеличением физической активности была продемонстрирована в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) большой длительности и со значительным числом включенных пациентов [31]. В то же время недавний системный обзор и мета-анализ 11 РКИ, изучавших влияние диетических пищевых волокон

на микробиоту, метаболические и воспалительные маркеры пациентов с СД2, не выявили достоверного снижения уровней ИЛ-6 и ФНО- α у этих пациентов по сравнению с контролем, а уровень СРБ даже достоверно повысился на фоне диетотерапии [32]. Крупные исследования или мета-анализы такой же направленности, касающиеся пациентов с СД2 на ПГД, отсутствуют. В отношении пациентов на ПГД без СД2 в последнее время накопилось довольно много результатов исследований, демонстрирующих различные благоприятные эффекты увеличения потребления белка и энергии на показатели нутриционного статуса и исходы заболевания. Так, в большом исследовании J. E. Lacson et al. (2012) [33], включившем почти 10,5 тыс. пациентов на ПГД с уровнем альбумина сыворотки менее 3,5 г/дл, разделенных на 2 равные группы (интервенция и контроля), наблюдение в течение года выявило достоверное снижение смертности в группе, получавшей пероральную нутриционную поддержку (дополнительный белок и калории) и достигшую уровня альбумина $\geq 4,0$ г/дл. Обнадеживающие результаты (снижение смертности на 69% в группе нутриционной поддержки по сравнению с контролем) были достигнуты в не менее представительной по числу пациентов работе D. A. Benner et al. (2018) [34]. Z. Asemi et al. (2016) отметили существенное улучшение таких показателей метаболизма, как липидный профиль, толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность, параллельного улучшения результатов опросника SGA у пациентов на ПГД, получавших антиоксидантную терапию омега-3 и токоферолом в течение 12 недель, по сравнению с контрольной группой [35]. В исследовании A. Gharekhanlou et al. (2014) сходная антиоксидантная терапия помимо увеличения уровня преальбумина и альбумина сопровождалась еще и снижением концентраций ИЛ-6, СРБ и ферритина в сыворотке [36]. Но большинство исследований касается конкретной пероральной или парентеральной нутриционной поддержки во время сеанса ГД, а не коррекции рациона на основе изучения 3-дневных дневников.

Комплексное воздействие на процессы воспаления и состояние мышечной массы изучалось в работах по внедрению принципов средиземноморской диеты у пациентов на ПГД. Такой рацион предполагает сбалансированность по микро- и макронутриентам и калорийности, а также исключает провоспалительные продукты (фаст-фуд, полуфабрикаты и простые сахара). В небольшом исследовании L. M. Lou et al. [37] показано, что переход на принципы средиземноморской диеты позволил улучшить состав потребляемых нутриентов и энергии у пациентов на ПГД по данным 7-дневных пищевых дневников. В обсервационном исследовании влияния средиземноморской диеты на сердечно-сосудистую и общую смертность среди пациентов на ПГД показало незначительное снижение преимущественно сердечно-сосудистой смертности при стабильном нутриционном статусе [38]. В более ранних исследованиях сообщалось, что средиземноморская диета позволяет снижать межмышечную прибавку массы тела без отрицательного влияния на нутриционный статус [39]. Эти исследования демонстрируют возможность комплексного подхода к коррекции рациона пациентов на ПГД и его влияние на нутриционный статус. Наша работа показала, что даже относительно непродолжительное, всего 12-недельное, комплексное вмешательство в диетический режим (регулярное диетическое консультирование и мони-

торинг потребляемых нутриентов и энергии) позволило эффективно скорректировать рацион пациентов на ПГД в соответствии с международными и национальными рекомендациями. Разумеется, такая коррекция была бы невозможна без регулярного заполнения пациентами пищевых дневников и подробного консультирования участников исследования в отношении полученных данных. Но следует отметить, что большинство пациентов были готовы к такой работе и привержены дававшимся рекомендациям (что идет вразрез с устоявшимся мнением о значительных затратах времени на подобную работу и неприверженности пациентов). Это позволило зарегистрировать достоверные благоприятные изменения в нутриционном статусе, касающиеся уменьшения антропометрических показателей абдоминального ожирения и улучшения как пропорционального соотношения жировой и тощей массы, так и функционального состояния мышечной ткани, что отразилось и в объективных тестах (скорость ходьбы), и в субъективных оценках пациентов в опроснике SF-36. Эти объективные изменения происходили параллельно достоверному улучшению лабораторных маркеров воспаления (ИЛ-1, -6, КРП), увеличению уровней альбумина и преальбумина к концу исследования. Стоит особо отметить, что повышение потребления калорий не привело к ухудшению гликемического контроля пациентов с СД. Можно предположить, что в некоторой степени именно боязнь повышения уровня глюкозы заставила пациентов группы СД+ уменьшать калорийность рациона, и это сказалось на худшем состоянии их нутриционного статуса по сравнению с группой СД-. В целом пациенты группы СД+ получили более выраженный положительный эффект в ходе исследования, что представляется закономерным с учетом более выраженного хронического воспаления и несбалансированности рациона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутриционный статус больных ХБП5Д характеризуется склонностью к развитию абдоминального ожирения в сочетании с саркопенией и диаренией. Наличие СД способствует более выраженным изменениям нутриционного статуса и более частому развитию БЭН. Этим неблагоприятным процессам способствуют характерная для пациентов с ХБП инсулинорезистентность, системное воспаление, оксидативный стресс, изменение микробиоты, несбалансированность рациона по макро- и микронутриентам, а также по потреблению калорий. У пациентов с ХБП в сочетании с СД степень воспаления и инсулинорезистентности более выражены и дополнены диабетической невропатией, токсическим действием гипергликемии в отношении митохондрий и энергетического баланса скелетной и кардиальной мышечной ткани. Однако наше исследование доказывает возможность организации диетотерапии и ее эффективность в отношении негативных изменений нутриционного статуса пациентов на ПГД как без СД, так и с СД, достижение достоверного улучшения антропометрических и лабораторных показателей (в т.ч. активности воспаления) в относительно непродолжительные сроки.

Ограничением нашего исследования служат относительно небольшие размеры сравниваемых групп и его продолжительность.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas 2021, 10th edition. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
2. IDF Diabetes Atlas 2020. 9th edition. ISBN: 978-2-930229-87-4. <https://atlas.idf.org/> I www.diabetesatlas.org
3. Зедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diab. Mell. 2016;19(2):104–12 (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM2004116-17.
4. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;10:4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., etc. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed in the last decade? Therapeutic Archive. 2019;10:4–13 (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
5. Дедов И.И., Калашникова М.Ф., Д.Ю. Белоусов и др. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в российской федерации: результаты российского многоцентрового наблюдательного фармако-эпидемиологического исследования Форсайт-СД2. Сахарный диабет. 2017;20(6):403–19. [Dedov I.I., Kalashnikova M.F., Belousov D.Y., et al. Cost-of-illness analysis of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: Results from Russian multicenter observational pharmacoepidemiologic study of diabetes care for patients with type 2 diabetes mellitus (Forsight-T2DM). Diab. Mell. 2017;20(6):403–19 (In Russ.)]. Doi: 10.14341/DM9278.
6. Ghaderian S.B., Hayati F., Shayanpour S., Beladi Mousavi S.S. Diabetes and endstage renal disease; a review article on new concepts. J. Ren. Inj. Prev. 2015;4:28e33.
7. Бикбов Б.Т., Томилиная Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая. Нефрология и диализ 2016;18(2):98–164. [Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. Report of the Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society Part II. Nephrol. Dial. 2016;18(2):98–164,0 (In Ru.)].
8. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.-M., et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med. 2015;373:1720–32.
9. A/L B Vasanth Rao V.R., Tan S.H., Candasamy M., Bhattamisraet S.K. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. Diab. Metab. Syndr.: Clin. Res. Rev. 2019;13:754–62. Doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.054.
10. Nicholas D.A., Proctor E.A., Agrawal M., et al. Fatty acid metabolites combine with reduced β -oxidation to activate Th17 inflammation in human Type 2 Diabetes. Cell. Metab. 2019;30:447–61. Doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.004.
11. Brodeur M.R., Bouvet C., Bouchard S., et al., Reduction of advanced-glycation end products levels and inhibition of RAGE signaling decreases rat vascular calcification induced by diabetes. PLoS ONE. 2014;9(1):Article ID e85922.
12. Dozio E., Vettoretti S., Caldiroli L., et al. Advanced glycation end products (AGE) and soluble forms of AGE receptor: emerging role as mortality risk factors in CKD. Biomed. 2020;8:638. Doi: 10.3390/biomed8120638.
13. Rambod M., Bross R., Zitterkoph J., et al. Association of malnutrition-inflammation score with quality of life and mortality in Hemodialysis Patients: a 5-year prospective cohort study. Am. J. Kidney Dis. 2009;53(2):298–309. Doi: 10.1053/j.ajkd.2008.09.018.
14. Lukowsky L.R., Kheifets L., Arah O.A., et al. Nutritional predictors of early mortality in incident hemodialysis patients. Int. Urol. Nephrol. 2014;46(1):129–40. Doi: 10.1007/s11255-013-0459-2.
15. Ravel V.A., Molnar M.Z., Streja E., et al. Low protein nitrogen appearance as a surrogate of low dietary protein intake is associated with higher all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. J. Nutr. 2013;143(7):1084–92. Doi: 10.3945/jn.112.169722.
16. Palmer S.C., Maggo J.K., Campbell K.L., et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2017;4(4):CD011998. Doi: 10.1002/14651858.CD011998.pub2.
17. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Григорьева Н.Д., Васильев А.Н. Лечебное питание на различных стадиях хронической болезни почек. Нефрология и диализ 2007;9(2):118–35. [Kucher A.G., Kayukov I.G., Grigoryeva N.D., Vasiliev A.N. Nutrition in different stages of chronic kidney disease. Nephrol. Dial. 2007;(2):118–35. (In Russ.)].
18. Hanna R.M., Ghobry L., Wasse O., et al. A practical approach to nutrition, protein-energy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. Blood Purif. 2020;49:202–11. Doi: 10.1159/000504240.
19. Sezer S., Bal Z., Tatal E., et al. Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr. 2014;38:960–65. Doi: 10.1177/0148607113517266.
20. Losappio V., Infante B., Leo S., et al. Nutrition-based management of inflammaging in CKD and renal replacement therapies. Nutri. 2021;13:267. Doi:10.3390/nu13010267.
21. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J., et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;73:391–98. Doi: 10.1038/sj.ki.5002585.
22. Михайлова Н.А., Тишкина С.В., Ермоленко В.М. и др. Особенности нутриционного статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на программном гемодиализе. Нефрология и диализ 2020;22(2):189–97. [Mikhaylova N.A., Tishkina S.V., Ermolenko V.M., et al. Particularities of nutritional status in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. Nephrol. Dial. 2020;22(2):189–97. (In Russ.)]. Doi: 10.28996/2618-9801-2020-2-189-197.
23. Thomas M.C., Cooper M.E., Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. Nat. Rev. Nephrol. 2016;12(2):73–81. Doi: 10.1038/nrneph.2015.173.
24. Ahmed N. Advanced glycation endproducts—role in pathology of diabetic complications. Diab. Res. Clin. Pract. 2005;67:3–21. Doi: 10.1016/j.diabres.2004.09.004.
25. Emery P.W. Protein Synthesis and Turnover, in Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition). 2003. P. 4858–63. Doi:10.1016/B0-12-227055-X/00986-X.
26. Raj D.S., Adeniyi O., Lim V.S. Amino acid and protein kinetics in renal failure: an integrated approach. Semin Nephrol 2006; 26:158–166, Doi: 10.1016/j.semnephrol.2005.09.006.
27. Raj D.S., Welbourne T., Dominic E.A., et al. Glutamine kinetics and protein turnover in end-stage renal disease. Am. J. Physiol. 2004;288:E37–46. Doi: 10.1152/ajpendo.00240.2004.
28. Lim V.S., Ikizler T.A., Raj D.S., Flanagan M.J. Does hemodialysis increase protein breakdown? Dissociation between whole-body amino acid turnover and regional muscle kinetics. J. Am. Soc. Nephrol. 2005;16:862–68. Doi: 10.1681/ASN.2004080624.
29. Raj D.S., Dominic E.A., Pai A., et al. Skeletal muscle, cytokines and oxidative stress in end-stage renal disease. Kidney Int. 2005;68:2338–44. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00695.x.
30. Cheung W.W., Zheng R., Hao S., et al. The role of IL-1 in adipose browning and muscle wasting in CKD-associated cachexia. Sci. Rep. 2021;11(1):15141.

DOI: 10.1038/s41598-021-94565-y.

31. Thompson D., Walhin J.-P., Batterham A.M., et al. Effect of diet or diet plus physical activity versus usual care on inflammatory markers in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: The Early ACTivity In Diabetes (ACTID) Randomized, Controlled Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3:e000828. DOI: 10.1161/JAHA.114.000828.
32. Ojo O., Ojo O.O., Zand N., Wang X. The Effect of dietary fibre on gut microbiota, lipid profile, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr.* 2021;13:1805. DOI: 10.3390/nu13061805.
33. Lacion E., Wang W., Zebrowski B., et al. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: A quality improvement report. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;60:591–600. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.04.019.
34. Benner D., Brunelli S.M., Brosch B., et al. Effects of oral nutritional supplements on mortality, missed dialysis treatments, and nutritional markers in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2018;28:191–96. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.10.002.
35. Asemi Z., Soleimani A., Bahmani F., et al. Effect of the omega-3 fatty acid plus vitamin E supplementation on subjective global assessment score, glucose metabolism, and lipid concentrations in chronic hemodialysis patients. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016;60:390–98. DOI: 10.1002/mnfr.201500584.
36. Gharekhani A., Khatami M.R., Dastghal-Khavidaki S., et al. Effects of oral supplementation with omega-3 fatty acids on nutritional state and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2014;24:177–85. DOI: 10.1053/j.jrn.2014.01.014.
37. Lou L.M., Campos B., Gimeno J.A., et al. Nutrient intake and eating habits in hemodialysis patients: comparison with a model based on mediterranean diet. *Nefrol.* 2007;27(1):38–45. [PMID: 17402878].
38. Saglimbene V.M., Wong G., Craig J., C et al. The Association of Mediterranean and DASH Diets with mortality in adults on hemodialysis: The DIET-HD Multinational Cohort Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;29(6):1741–51. DOI: 10.1681/ASN.2018010008.
39. Ozdemir F.N., Akçay A., Elavur R., et al. Interdialytic weight gain is less with the Mediterranean type of diet in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2005;15(4):371–76. DOI: 10.1053/j.jrn.2005.07.006.

Поступила 10.02.2022

Принята в печать 22.02.2022

Received 10.02.2022

Accepted 22.02.2022

Информация об авторах:

Тышкина Светлана Владимировна – врач-нефролог, ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва. Адрес: 119049 Москва, Ленинский пр-т, д. 8. e-mail: svet0810@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8247-061X>

Михайлова Наталья Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, Москва. Адрес: 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5. e-mail: natmikhailova@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5819-4360>

Кереев Андрей Михайлович – к.м.н., врач-нефролог, ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва. Адрес: 119049 Москва, Ленинский пр-т, д. 8. e-mail: esquerra@mail.ru

Тышкина Анна Викторовна – врач-ординатор, ФГБОУ ВО РНМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва. Адрес: 117997 Москва, ул. Островитинова, д. 1. e-mail: anstille@gmail.com

Пушкина Анна Вячеславовна – к.м.н., главный врач ООО «Компания Фосфарм», Москва. Адрес: 121170, Москва, ул. Неверовского, д. 10, стр. 3А. e-mail: avpushkina@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1560-7289>

Дерина Елена Александровна – к.м.н., старший преподаватель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3. e-mail: derinova_ea@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9146-4625>

Information about the authors:

Tishkina Svetlana Vladimirovna, nephrologist of 1-st City Hospital n.a. N. I. Pirogov, Moscow. 119049 Moscow, Leninsky av., 8. e-mail: svet0810@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8247-061X>

Mikhailova Natalia Alexeevna, PhD, associate professor of Nephrology Department of Russian medical academy of continuous professional education, Moscow. 125284 Moscow, 2-nd Botkinsky proezd, 5; e-mail: natmikhailova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5819-4360>

Kerseev Andrey Mikhailovich, PhD, nephrologist of 1-st City Hospital n.a. N. I. Pirogov, Moscow. 119049 Moscow, Leninsky av., 8. e-mail: esquerra@mail.ru

Tishkina Anna Viktorovna resident physician of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow. 117997 Moscow, Ostrovitianov st. 1. e-mail: anstille@gmail.com

Pushkina Anna Vyacheslavovna, PhD, Head physician of Fospharm LLC Clinic, Moscow. 121170 Moscow, Neverovskiy st., 10, bld 3A. e-mail: avpushkina@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1560-7289>

Derinova Elena Alexandrovna, PhD, senior teacher of Federal State Institution National Medical Research Center for therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (NMRC TPM). e-mail: derinova_ea@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9146-4625>

© Коллектив авторов, 2022

ДИАЛИЗЗАВИСИМОЕ ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ

Е.В. Григорьева¹, Е.В. Волошинова¹, О.Н. Толмазова², Ю.В. Шестеркина¹, И.Ю. Хоркина²¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, Россия²ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

Цель исследования: оценить структуру летальности среди пациентов с диализзависимым острым почечным повреждением (ОПП).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 47 медицинских карт умерших пациентов с диагнозом ОПП 3-й стадии.

Результаты. В 2017 г. в ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) 161 пациенту установлено ОПП 3-й стадии, из них умерли 47 больных, летальность составила 29,2%. У 37 (78%) умерших пациентов ОПП развилось в стационаре, 39 (83%) пациентов находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Основные причины ОПП – острая хирургическая патология и сепсис. У трети пациентов имел место смешанный генез ОПП. У 76,6% выявлены факторы риска. Основные причины летального исхода – отек вещества головного мозга, отек легких.

Заключение. Диализзависимое ОПП – одно из проявлений полиорганной дисфункции у тяжелых коморбидных пациентов, которое служит предиктором неблагоприятного исхода. В связи с этим следует уделять большое внимание раннему выявлению факторов риска и профилактике развития ОПП.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, гемодиализ, летальность

Вклад авторов: Е.В. Григорьева – концепция, дизайн, написание статьи, редактирование. Е.В. Волошинова – дизайн, обработка материала, написание статьи. О.Н. Толмазова, Ю.В. Шестеркина, И.Ю. Хоркина – сбор и обработка материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Григорьева Е.В., Волошинова Е.В., Толмазова О.Н., Шестеркина Ю.В., Хоркина И.Ю. Диализзависимое острое почечное повреждение в многопрофильном стационаре: ретроспективный анализ летальных исходов. Клиническая нефрология. 2022; 1:69–72

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.69-72>

© Team of authors, 2022

DIALYSIS-DEPENDENT ACUTE KIDNEY INJURY IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF FATAL OUTCOMES

Е.В. Григорьева¹, Е.В. Волошинова¹, О.Н. Толмазова², Ю.В. Шестеркина¹, И.Ю. Хоркина²¹SARATOV STATE MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. RAZUMOVSKY, MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIAN FEDERATION, DEPARTMENT OF THE INTERNAL MEDICINE, SARATOV, RUSSIA²REGIONAL CLINICAL HOSPITAL, SARATOV, RUSSIA

OBJECTIVE. To assess the mortality structure in patients with dialysis-dependent acute kidney injury (AKI).

MATERIAL AND METHODS. A retrospective analysis of 47 medical records of deceased patients with stage 3 AKI was carried out.

RESULTS. In 2017 161 patients, admitted to Saratov Regional Hospital, were diagnosed with stage 3 AKI, 47 of them died, the mortality rate was 29.2%. 37 (78%) patients developed AKI in the hospital. 39 (83%) patients were treated in intensive care units (ICU). The main causes of AKI were acute surgical pathology and sepsis. One third of the patients had a multiple cause AKI. Risk factors were identified in 76.6% of patients. The main causes of death were brain or pulmonary edema.

CONCLUSION. Dialysis-dependent AKI is one of the aspects of multiple organ dysfunction in serious comorbid patients and is a predictor of an unfavorable outcome. In this regard, much attention should be paid to early detection of risk factors and prevention of AKI.

KEY WORDS: ACUTE KIDNEY INJURY, HEMODIALYSIS, MORTALITY

Authors' contribution: E.V. Grigoryeva – concept and design, writing the text, editing. E.V. Voloshinova – design, processing of material, writing the text. O.N. Tolmazova, J.V. Shesterkina, I.Y. Horkina – collection and processing of material.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Grigoryeva E.V., Voloshinova E.V., Tolmazova O.N., Shesterkina J.V., Horkina I.Y. Dialysis-dependent acute kidney injury in a multidisciplinary hospital: a retrospective analysis of fatal outcomes. Clinical Nephrology. 2022; 1:69–72

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.69-72>

ВВЕДЕНИЕ

В современном медицинском сообществе термин «острое повреждение почек» (ОПП) прочно вошел в повседневную клиническую практику. ОПП рассматривается как нозологическое понятие, которое объединяет множество этиологических факторов и механизмов патогенеза. Актуальным

остается выделение трех основных групп причин развития острого повреждения почечной паренхимы – ренальных, пре- и постренальных, которые в реальной клинической практике часто пересекаются [1, 2].

Распространенность отдельных форм ОПП зависит от условий его возникновения. В связи с этим принято выделять «внебольничное» и «внутрибольничное» ОПП.

Частота встречаемости внебольничного ОПП варьируется от 10 до 50%, среди госпитализированных пациентов ОПП развивается у 3–20% больных, из них практически 30% — это тяжелые коморбидные пациенты, которые находились в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3–5]. Согласно данным крупного когортного исследования, выполненного X. Zeng et al., наиболее частой причиной развития внутрибольничного ОПП было наличие сепсиса (68,4%), пневмонии (52,5%), сердечно-сосудистой патологии (47,4%), хронической болезни почек — ХБП (ОПП на ХБП; 45,6%) [5]. Также было показано, что развитие ОПП в стационаре связано с более высокой внутрибольничной смертностью. Доказано, что даже незначительные изменения почечной функции оказывают существенное влияние на результаты лечения, как ближайшие, так и отдаленные. Среди пациентов с диализзависимым ОПП у 50% наступает летальный исход, у 25% пациентов через 3 года после восстановления функции почек развивается терминальная стадия ХБП. ОПП служит причиной 4 млн смертей в год [4–9].

За последнее десятилетие отмечается неуклонный рост случаев ОПП, так, в США их число увеличилось в 4,7 раза. Заболеваемость ОПП в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью острым инфарктом миокарда [10, 11]. Можно предположить, что такой рост не только обусловлен введением новых критериев ОПП, но и связан с определенным прогрессом в развитии лечебных и диагностических манипуляций (увеличение числа исследований с применением рентгенконтрастных препаратов, появление новых классов лекарств и др.), увеличением продолжительности жизни пациентов (возрастание доли хронических заболеваний, возрастные изменения организма). Наиболее значимые факторы риска развития ОПП: хронические заболевания печени (21,6%), артериальная гипертензия (17,7%), сахарный диабет (14,6%), пожилой возраст (10,4%), наличие ХБП (9,9%) и др. [12–15].

Своевременная диагностика и активная терапия могут улучшить прогноз пациентов с ОПП. В связи с этим представляется важным изучение причин развития, факторов риска, клинических проявлений, структуры причин летальных исходов, патоморфологических изменений в почках у пациентов с ОПП.

Цель исследования: изучить структуру диализзависимого ОПП в многопрофильном стационаре, выделить основные факторы риска, причины летальных исходов и характер морфологических изменений в почках по данным аутопсий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2017 г. в ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов) находился на лечении 161 пациент с диализзависимым ОПП. Диагноз ОПП был поставлен согласно критериям KDIGO. В ретроспективное исследование включили истории болезни 47 умерших пациентов, 42,5% мужчин; медиана возраста — 59 лет (от 26 до 89 лет). Возрастные группы: 20–39 лет — 5 (10,6%) пациентов, 40–65 лет — 23 (48,9%) и старше 65 лет — 19 (40,5%) пациентов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2017 г. летальность среди пациентов с диализзависимым ОПП, находившихся на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница», составила 29,2%, что согласуется с данными других исследователей [3, 4, 7, 8, 11–13]. Наиболее частой причиной развития ОПП была острая хирургическая патология — 11 (23,4%) пациентов: 4 (36,4%) — опухоль гепатобилиарной зоны, механическая желтуха, 4 (36,4%) — политравма с развитием синдрома полиорганной недостаточности, 2 (18,2%) — острый панкреатит, 1 (9%) — рак желудка. На втором месте — сепсис (7 [14,9%] пациентов): перитонит на фоне перфорации полого органа — 2 (28,6%), длительная иммуносупрессия (ревматоидный артрит, системный васкулит) — 2 (28,6%), урогенный сепсис (рак предстательной железы) — 1 (14,3%), инфекционный эндокардит — 1 (14,3%), менингоэнцефалит — 1 (14,3%).

Пострениальные причины ОПП у 6 (12,8%) пациентов консультировали с сепсисом, у 2 (33,3%) с раком предстательной железы, у 2 (33,3%) с раком шейки матки с прорастанием в мочеточники, с аденомой предстательной железы и уролитиазом — по 1 пациенту. С меньшей частотой встречалось развитие диализзависимого ОПП у пациентов с острым нарушением мозгового кровотока (5 [11%]) и коронарного кровотока — (4 [8,5%] пациента). Острый лейкоз, миеломная нефропатия, острый тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза (нестероидные противовоспалительные средства, химиотерапия по поводу рака шейки матки), гепаторенальный синдром — по 2 (4,3%) случая. Такие заболевания, как быстропрогрессирующий гломеруло-нефрит, системный амилоидоз с поражением почек, острое пероральное отравление уксусной эссенцией, суррогатами алкоголя, токсико-резорбтивный шок на фоне ожоговой болезни, диабетическая нефропатия, были представлены единичными случаями. У трети (36,8%) пациентов отмечен смешанный генез ОПП.

Подавляющее большинство (36–76,6%) больных имели различные факторы риска развития ОПП, из них у 21 (44,7%) выявлено сочетание 2 и более факторов, что указывало на исходно высокий риск развития ОПП. Наиболее часто встречались анемия (21 [44,7%]), возраст старше 65 лет (19 [40,5%]), ХБП (17 [36,2%]), сахарный диабет (14 [29,9%]), хроническая сердечная недостаточность (12 [25,5%] пациентов).

У большинства пациентов отмечена анурия — 40 (85,1%) больных с закономерным развитием признаков гипергидратации: отеки — у 34 (72,3%), одышка — у 20 (42,6%), у 8 (17%) больных имело место угнетение сознания до степени комы (уремическая, ишемическая). Мочевой синдром регистрировался у 40 (85,1%) пациентов, в большинстве случаев в виде умеренной протенинурии и микрогематурии. У 21 (42,3%) пациента отмечено повышение уровня креатинина крови более чем на 50% от исходного уровня. Уровень креатинина крови всех больных в предшествовавшие 12 месяцев не исследовался. У 37 (78%) пациентов ОПП развивалось в стационаре, основными причинами были сепсис, острая хирургическая патология, острое нарушение мозгового и коронарного кровотока, диабетическая нефропатия.

Большая часть (39 [83%]) пациентов находилась на лечении в ОРИТ. Все пациенты получали заместительную почечную терапию (ЗПТ) гемодиализом, проводилась симптоматическая терапия, 3 (6,4%) пациентам выполнено дренирование

верхних мочевыводящих путей. Среднее число процедур гемодиализа — 3,6 (от 1 до 13). Основные показатели до начала ЗПТ: мочевины сыворотки крови более 34 ммоль/л, анурия и критическая гипергидратация. Средние показатели креатинина до начала диализа составили 474,3 мкмоль/л, уровень креатинина сыворотки крови при последнем наблюдении у 40 (85,1%) пациентов был более 300 мкмоль/л.

В 36 случаях выполнено патологоанатомическое исследование. В четырех случаях изменения в почках носили хронический характер (диффузный гломерулосклероз, склероз интерстиция), в остальных было подтверждено наличие ОПП: острый канальцевый некроз — 27 (75%), начальная стадия острого канальцевого повреждения — 3 (8,3%) (широз печени, инфекционный эндокардит, сепсис у пациента с язвенным колитом), CAST-нефропатия — 2 (5,5%), острый тубулоинтерстициальный нефрит — 2 (5,5%) (отравление суррогатами алкоголя, нестероидными противовоспалительными средствами); инфаркты почек — 1 (организованные эритроцитарно-фибриновые тромбы в артериях пациента с острым лейкозом, про-Т-клеточный вариант); амилоидоз с признаками острого тубулоинтерстициального нефрита — 1 случай. Непосредственные причины летального исхода: отек легких — 12 (33,3%) пациентов, у 11 (30,5%) — отек головного мозга, у 8 (22,2%) — сочетание отека легких и головного мозга, у 3 (8,3%) — печеночная недостаточность, у 1 (2,7%) — острая постгеморрагическая анемия, у 1 (2,7%) — перитонит.

ОБСУЖДЕНИЕ

Летальность среди пациентов с диализзависимым ОПП составила 29,2%, что согласуется с данными других исследователей, однако соответствует их минимальным значениям [5, 10–14]. Возможно, это связано с небольшой продолжительностью исследования и малой выборкой пациентов. Большая часть (83%) больных находилась на лечении в ОРИТ, что указывало на тяжелое состояние и необходимость мониторингирования жизненных функций. Основные причины ОПП — острая хирургическая патология и сепсис, который в свою очередь в половине случаев развился на фоне острой хирургической

патологии. У трети пациентов отмечен смешанный генез ОПП, что, по всей вероятности, обуславливало развитие полиорганного повреждения и служило предиктором неблагоприятного прогноза. Большинство (76,6%) пациентов имели факторы риска развития ОПП, практически у половины выявлено сочетание 2 и более факторов риска. Наиболее значимыми оказались анемия, возраст пациентов старше 65 лет, исходное наличие ХБП. Основные причины летального исхода пациентов: жизнеугрожающие состояния, возникающие при ОПП (отек вещества головного мозга, отек легких). В 88,9% случаев при аутопсии в почках выявлены признаки ОПП (острый канальцевый некроз), подтверждающие развитие ОПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на развитие медицинских технологий, летальность при ОПП остается высокой и может достигать 30–90%, что обусловлено этиологией, тяжестью течения ОПП, сопутствующей патологией, наличием факторов риска. Согласно данным литературы, среди пациентов, перенесших ОПП, 34% погибают в больнице, 42% умирают в течение 90 дней и 48% через год после выписки [5]. Большинство пациентов с ОПП имеют различные заболевания, что может ограничивать выбор терапии, а также быть причиной полиорганной недостаточности и как следствие — высокой летальности. ОПП редко является основной причиной смерти, но служит наиболее информативным независимым предиктором летального исхода. Смертность при полиорганной недостаточности, включающей ОПП, достигает 80%. Имеющиеся методы лечения ОПП, прежде всего ЗПТ, не всегда своевременны и доступны. С учетом многообразия причин ОПП, а также простоты диагностики данного состояния (контроль суточного диуреза, уровней креатинина и мочевины крови) представляется очень важным информированием врачей любых специальностей, в первую очередь отделений хирургии и ОРИТ, о необходимости раннего выявления и соблюдения мер профилактики ОПП. Все это поможет быть более эффективными в понимании механизмов патогенеза, основных причин развития ОПП, адекватной оценки факторов риска и назначения своевременной терапии [15].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Королев В.А., Молчанов В.И. Острая почечная недостаточность и острое повреждение почек: некоторые исторические аспекты синдромов. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки. 2017;3:58–70. [Korolev V.A., Molchanov V.I. Ostraya pochechnaya nedostatochnost' i ostrye povrezhdeniye почек: nekotorye istoricheskie aspekty' sindromov. Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Seriya: Estestv. Med. Nauki. 2017;3:58–70. (In Russ.).]
2. Батюшин М.М., Руденко Л.Н., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И. Острое почечное повреждение: современный взгляд на проблему. Consilium Medicum. 2016;18(7):43–8. [Batyushin M.M., Rudenko L.N., Kastyanyan A.A., Vorob'ev B.I. Ostrye pochechnoe povrezhdeniye: sovremennyy vzglyad na problemu. Consilium Medicum. 2016;18(7):43–8. (In Russ.).]
3. Бикбов В.Т., Томиллина Н.А. К вопросу об эпидемиологии острого почечного повреждения в Российской Федерации: анализ данных регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества за 2008–2012 гг. Нефрология и диализ. 2014;16(4):453–64. [Bikbov V.T., Tomilina N.A. K voprosu ob e'pidemiologii ostrogo pochechnogo povrezhdeniya v Rossijskoy Federacii: analiz danny'x registra zamestitel'noj pochechnoj terapii Rossijskogo dializnogo obshchestva za 2008–2012 gg. Nefrol. Dial. 2014;16(4):453–64. (In Russ.).]
4. Li P.K.T., Burdman E., Mehta R.L. Acute kidney injury: global health alert. Kidney Intern. 2013;83:372–76. Doi: 10.1038/ki.2012.427.
5. Zeng X., McMahon G.M., Bates D.W., Waikar S.S. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2014;9(1):12–20. Doi: 10.2215/CJN.02730313.
6. Jurawan N., Pankhurst T., Ferro C., et al. Hospital acquired Acute Kidney Injury is associated with increased mortality but not increased readmission rates in a UK acute hospital. BMC. Nephrol. 2017;18(1):317. Doi: 10.1186/s12882-017-0729-9.
7. Fortrie G., de Geus H.R.H., Betjes M.G.H. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. Crit. Care. 2019;23(1):24. Doi: 10.1186/s13054-019-2314-z.
8. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G., et al. Long-term risk of mortality and

- other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009;53(6):961–73. Doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.034.
9. Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J., et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8(9):1482–93. Doi: 10.2215/CJN.00710113.
 10. Case J., Khan S., Khalid R., Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit. Care Res. Pract.* 2013;479730. Doi: 10.1155/2013/479730.
 11. Piccini P., Cruz D.N., Gramaticopolo S., et al. NEFROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol.* 2011;77:1072–83.
 12. Osman M., Shigidi M., Ahmed H., et al. Pattern and outcome of acute kidney injury among Sudanese adults admitted to a tertiary level hospital: a retrospective cohort study. *The Pan. Afr. Med. J.* 2017;28:90. Doi: 10.11604/pamj.2017.28.90.11054.
 13. Abd El-Hafeez S., Giovanni T., Robert Q., et al. Risk, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Intensive Care Units in Egypt. *Scientific Reports* volume. 2017;7(1):17163. Doi: 10.1038/s41598-017-17264-7.
 14. Zhang J., Healy H.G., Baboolal K., et al. Frequency and Consequences of Acute Kidney Injury in Patients With CKD: A Registry Study in Queensland Australia. *Kidney Med.* 2019;1(4):180–90. Doi: 10.1016/j.xkme.2019.06.005.
 15. Sasa Nie, Li Tang, Weiguang Zhang, et al. Are There Modifiable Risk Factors to Improve AKI? *Biomed. Res. Int.* 2017;Article ID 5605634:9. Doi: 10.1155/2017/5605634.

Поступила 21.02.2022

Принята в печать 26.02.2022

Received 21.02.2022

Accepted 26.02.2022

Информация об авторах:

Григорьева Елена Вячеславовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; e-mail: lek133@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>

Волошинова Елена Викторовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; e-mail: voloshinovaelena@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Толмазова Ольга Николаевна — врач-нефролог, ГУЗ «Областная клиническая больница». Адрес: 410053, Саратов, ул. Смирновское устье, 1Б; e-mail: o.n.razumova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2188-3263>

Шестеркина Юлия Викторовна — ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ. Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; e-mail: grachenok123@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-8174>

Хоркина Ирина Юрьевна — врач-патологоанатом, ГУЗ «Областная клиническая больница». Адрес: 410053, Саратов, ул. Смирновское устье, 1Б; e-mail: irenhor@mail.ru

Information about the authors:

Grigoryeva Elena V. — PhD, assistant of professor of hospital therapy department of Federal State Educational Institution of High Education Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky Ministry of Health Russian Federation, Saratov, Russia; e-mail: lek133@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6064-560X>

Voloshinova Elena V. — PhD, assistant of professor of hospital therapy department of Federal State Educational Institution of High Education Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky Ministry of Health Russian Federation, Saratov, Russia; e-mail: voloshinovaelena@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6883-0567>

Tolmazova Olga N. — nephrologist, GUZ "Regional Clinical Hospital", bld 1, p. Smirnovskoe uschelye, Saratov, Russia; e-mail: o.n.razumova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2188-3263>

Shesterkina Yulia V. — resident of hospital therapy department of Federal State Educational Institution of High Education Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky Ministry of Health Russian Federation, Saratov, Russia; e-mail: grachenok123@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3763-8174>

Horkina Irina Y. — pathologist, GUZ "Regional Clinical Hospital", bld 1, p. Smirnovskoe uschelye, Saratov, Russia; e-mail: irenhor@mail.ru

©Г.В. Волгина, 2022

КАЛЬЦИМИМЕТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ: СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЦИНАКАЛЬЦЕТА И ЭТЕЛКАЛЬЦЕТИДА

Г.В. Волгина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), часто встречающийся у пациентов, получающих поддерживающий диализ, связан с многочисленными неблагоприятными исходами, включая кальцификацию сосудов и клапанов, изменения в метаболизме костной ткани и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Кальцимиметики – агенты, действующие на рецептор, чувствительный к кальцию (CaSR), разработаны для преодоления ограничений в использовании стероидов витамина D для лечения ВГПТ и продемонстрировали эффективность в снижении уровней ПТГ в рандомизированных исследованиях. Доступные в настоящее время кальцимиметики включают пероральный цинакальцет (ЦК) и недавно одобренный препарат для внутривенного введения этелкальцетид (ЭК). В то время как ЦК является аллостерическим модулятором CaSR, ЭК действует как прямой агонист CaSR. Свойства ЭК позволяют вводить его внутривенно 3 раза в неделю в конце сеанса лечения гемодиализом, что несомненно повышает приверженность терапии и снижает нагрузку применения таблетированных препаратов. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что ЭК более эффективен, чем ЦК, в снижении уровня ПТГ, фосфатов, кальция, фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23). В этом обзоре сравниваются и сопоставляются фармакологические характеристики ЦК и ЭК, обсуждаются результаты клинических испытаний с участием этих препаратов и излагаются последствия их использования в клинической практике.

Ключевые слова: минеральные и костные нарушения – хроническая болезнь почек (МБН-ХБП), вторичный гиперпаратиреоз, кальций-чувствительные рецепторы, гемодиализ, кальцимиметики, этелкальцетид, цинакальцет

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Волгина Г.В. Кальцимиметики в лечении вторичного гиперпаратиреоза у диализных пациентов: сравнение эффективности и безопасности цинакальцета и этелкальцетид. Клиническая нефрология. 2022; 1:73–87

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.73-87>

© Team of authors, 2022

CALCIMIMETICS IN THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN DIALYSIS PATIENTS: COMPARISON OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CINACALCET AND ETELCALCETIDE

G.V. VOLGINA

MOSCOW STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND DENTISTRY NAMED AFTER A.I. EVDOKIMOV OF THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION, MOSCOW, RUSSIAN FEDERATION

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM (SHPT), COMMONLY ENCOUNTERED IN PATIENTS RECEIVING MAINTENANCE DIALYSIS, IS ASSOCIATED WITH NUMEROUS ADVERSE OUTCOMES, INCLUDING VASCULAR AND VALVULAR CALCIFICATIONS, CHANGES IN BONE METABOLISM AND AN INCREASED RISK OF CARDIOVASCULAR MORBIDITY AND MORTALITY. CALCIMIMETICS, AGENTS THAT ACT ON THE CALCIUM SENSING RECEPTOR (CaSR), WERE DESIGNED TO OVERCOME LIMITATIONS IN THE USE OF VITAMIN D STEROIDS TO TREAT SHPT, AND HAVE DEMONSTRATED EFFICACY IN REDUCING LEVELS OF PTH IN RANDOMIZED TRIALS. CURRENTLY AVAILABLE CALCIMIMETICS INCLUDE ORAL CINACALCET (CC) AND THE RECENTLY APPROVED INTRAVENOUSLY ADMINISTERED AGENT, ETELCALCETIDE (EC). WHILE CC IS AN ALLOSTERIC MODULATOR OF THE CaSR, EC ACTS AS A DIRECT CaSR AGONIST. ETELCALCETIDE'S PROPERTIES ALLOW IT TO BE ADMINISTERED INTRAVENOUSLY THRICE WEEKLY AT THE END OF A HEMODIALYSIS TREATMENT SESSION, WHICH UNDOUBTEDLY INCREASES ADHERENCE TO THERAPY AND REDUCES THE BURDEN OF USING TABLET PREPARATIONS. IN RANDOMIZED CLINICAL TRIALS, EC HAS BEEN SHOWN TO BE MORE EFFECTIVE THAN CC IN REDUCING LEVELS OF PTH, PHOSPHATE, CALCIUM, FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF23). THIS REVIEW COMPARES AND CONTRASTS THE PHARMACOLOGIC CHARACTERISTICS OF CC AND EC, DISCUSSES THE RESULTS OF CLINICAL TRIALS INVOLVING THESE DRUGS, AND POSITS IMPLICATIONS FOR THEIR USE FOR CLINICAL PRACTICE.

KEYWORDS: CHRONIC KIDNEY DISEASE-MINERAL AND BONE DISEASE (CKD-MBD), SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM, CALCIUM-SENSING RECEPTORS, HEMODIALYSIS, CALCIMIMETICS, ETELCALCETIDE, CINACALCET

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Volgina G.V. Calcimimetics in the treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: comparison of the efficacy and safety of cinacalcet and etelcalcetide. Clinical Nephrology. 2022; 1:73–87

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.73-87>

ВВЕДЕНИЕ

Чрезвычайно высокий риск смертности пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД), стал стимулом для широкого спектра терапевтических вмешательств помимо самого диализа. Изменения образа жизни и рациона питания, лечение

анемии, изменение режима и продолжительности диализа, а также оптимизация традиционных факторов риска, включая артериальную гипертензию и дислипидемию, не смогли существенно улучшить исход, за исключением трансплантации почки и, возможно, гемодиализа большого объема у отдельных пациентов.

Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) — широко распространенное осложнение ХБП, которое возникает на ранних стадиях заболевания и прогрессирует по мере уменьшения функционирующих нефронов. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) при ХБП считается частью системного клинического синдрома МКН, традиционно определяемого аномальными сывороточными концентрациями фосфатов (Р), фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23), кальция (Са), паратиреоидного гормона (ПТГ), щелочной фосфатазы (общей и костной изофермента), витамина D; эктопической (внескелетной) кальцификации артерий, клапанов сердца, мягких тканей, уремической кальцинирующей артериопатией и костной патологией с нарушением обновления, минерализации, объема, линейного роста и/или прочности костной ткани [1–3].

В отсутствие своевременного контроля ВГПТ часто становится невосприимчивым к терапии, что может способствовать увеличению скорости костного метаболизма, деминерализации кости, боли в костях, суставах и мышцах, переломам, когнитивным нарушениям, сосудистой и висцеральной кальцификации, кожному зуду, артериальной гипертензией, снижению качества жизни, повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [3–6].

Патогенез, развитие и клинические особенности МКН-ХБП зависят от множества факторов. Они включают тип нефропатии, скорость прогрессирования ХБП, возраст, пол, этническую принадлежность, географический регион, дефицит витамина D, привычки питания, лекарства и сопутствующие патологические состояния, такие как сахарный диабет. Ведение пациентов с МКН представляет огромную клиническую проблему, потому что эффективность существующих терапевтических режимов профилактики и лечения ограничена. Чрезвычайно высокий риск смертности пациентов, находящихся на ГД, стал стимулом для широкого спектра терапевтических вмешательств, направленных на оптимизацию контроля МКН, в частности ВГПТ [7].

Несмотря на достаточное количество публикаций высококачественных исследований в течение последних лет, все еще существуют значительные пробелы в базе знаний об оптимизированных подходах к лечению пациентов с МКН-ХБП. В этом обзоре мы кратко резюмируем патогенез ВГПТ при ХБП с акцентом на ключевые молекулярные регуляторы МКН, на которые нацелены кальцимиметики (КМ), рассмотрим результаты исследований, извлеченные из применения перорального КМ первого поколения цинакальцета (ЦК), сравним и сопоставим фармакологические характеристики ЦК и нового внутривенного препарата второго поколения этелкальцетида (ЭК), обобщим результаты клинических испытаний с участием этих препаратов и последствия их использования в клинической практике.

ДОПОЛНЕНИЯ К ПРЕДСТАВЛЕНИЮ О ПАТОГЕНЕЗЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХБП

Почки и паращитовидные железы (ПЩЖ) играют центральную роль в минеральном гомеостазе. В физиологических условиях небольшие колебания уровней Са в сыворотке крови обнаруживаются рецепторами, чувствительными к Са (CaSR), встроенными в мембраны клеток ПЩЖ и почечных канальцев. CaSR реагируют на минимальные колебания концентрации внеклеточного Са, выделяя соответствующие уровни ПТГ. Паратиреоидный гормон стимулирует резорбцию костной ткани, высвобождая

ионы Са и Р во внеклеточное пространство, стимулирует синтез в почках кальцитриола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), который в свою очередь способствует всасыванию Са и Р кишечником. ПТГ, стимулируя канальцевую реабсорбцию Р, снижает почечную экскрецию Са, при этом оказывая фосфатурическое действие. Все вместе эти действия в основном направлены на поддержание соответствующих концентраций Са в сыворотке. Уровень сывороточного Р регулируется преимущественно ФРФ-23, который уменьшает его реабсорбцию в канальцах. Важно отметить, что сам по себе ПТГ стимулирует секрецию ФРФ-23 напрямую и косвенно за счет усиленного синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, вторичного по отношению к индуцированной ПТГ стимуляции 1α -гидроксилазы канальцев. Функция ПЩЖ подавляется высокими уровнями Са, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и ФРФ-23 [8].

Развитие МКН при ХБП происходит в ответ на уменьшение массы действующих нефронов, что сопровождается снижением способности почек к выведению Р с временным увеличением его содержания в сыворотке крови. Как адаптивный ответ на повышение Р увеличивается ФРФ-23 (гормон фосфатонии), синтезируемый остеоцитами и остеобластами, который немедленно корректирует увеличение Р в плазме постоянным ингибированием его реабсорбции в проксимальных канальцах независимо от ПТГ [1]. ПТГ также обладает фосфатоническими свойствами и, подобно ФРФ-23, снижает реабсорбцию Р в проксимальных канальцах [9]. Схематическое представление сложной взаимосвязи нарушений минерального и гормонального обмена в процессе прогрессирования ХБП показано на рис. 1.

У людей без патологии почек ФРФ-23 ингибирует секрецию ПТГ, однако у пациентов с ХБП этого не происходит вследствие дефицита Клото, экспрессированного в канальцах и ПЩЖ. Для активации ФРФ-23 своих рецепторов ФРФР-1 и ФРФР-3 на эпителиальных клетках канальцев требуется наличие Клото, который в своей функции корецептора придает рецепторам специфичность к ФРФ-23. Благодаря этому компенсаторному механизму уровень Р сыворотки длительно остается в пределах нормы. Однако Клото также оказывает не зависящие от ФРФ-23 ауто- или паракринные эффекты, регулирует функцию различных ионных каналов и транспортеров, может индуцировать фосфатурию, возможно, через активацию Na-P котранспортеров в проксимальных канальцах. Существует все больше доказательств в пользу мнения, согласно которому снижение синтеза почечного Клото предшествует увеличению синтеза костными клетками ФРФ-23.

Прогрессирующее снижение СКФ сопровождается увеличением канальцевой нагрузки Р и ростом уровней ФРФ-23 (хотя последний обычно не измеряется в клинических условиях) при снижении экспрессии корецептора Клото в канальцах и уровней растворимого Клото до такой степени, что увеличение ПТГ и постоянно повышенный уровень ФРФ-23, необходимый для поддержания нормального сывороточного Р, не способны увеличивать экскрецию Р и развивается гиперфосфатемия. Как гиперфосфатемия, так и избыток ФРФ-23 неизбежно пролонгируют подавление синтеза $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — кальцитриола (КТ), которое сопровождается уменьшением активной абсорбции Р и Са в кишечнике с развитием гипокальциемии. Ингибирование синтеза КТ не только возникает вследствие непосредственного подавления активности 1α -гидроксилазы ФРФ-23 и Р, но и обусловлено прогрессирующей деструкцией проксимальных канальцев (места образования КТ), дополнительной супрессией 1α -гидроксилазы ашпадом, накапливающимися при уремии

соединениями (например, ксантин, мочевая кислота). Кроме того, P стимулирует продукцию ПТГ независимо от изменений концентрации Ca и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и напрямую вызывает гиперплазию клеток ПЩЖ. У пациентов, находящихся на диализе, гиперфосфатемия непосредственно стимулирует секрецию ПТГ и поддерживает постоянный стимул для гиперплазии ПЩЖ [10].

Поддержание уровня сывороточного Ca в узком референтном диапазоне крайне важно для нормального функционирования всех систем организма (прежде всего сердечно-сосудистой и передачи сигнала в нейромускульных синапсах и др.). Быстрота восстановления потерь Ca осуществляется за счет резорбции костной ткани (легкодоступного резервуара Ca в организме) под воздействием ПТГ, стимулирующего остеокласты, во вторую очередь — за счет

активации 1α -гидроксилазы с повышением синтеза D-гормона и увеличения кишечной абсорбции Ca и выведения избыточного P, высвобождающегося из кости и всасывающегося в кишечнике параллельно с Ca.

Гормон ПЩЖ помогает поддерживать баланс Ca в организме, регулируя уровень Ca в крови, высвобождение из кости, всасывание в кишечнике и выведение с мочой. Кроме того, ПТГ поддерживает активацию $25(\text{OH})\text{D}$ до $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ или КТ и корректирует P в сыворотке постоянным ингибированием канальцевой реабсорбции фосфата. При прогрессирующей ХБП эти механизмы постепенно становятся неспособными преодолеть непрерывное поступление фосфатов из рациона питания, что приводит к положительному фосфатному балансу и гиперфосфатемии.

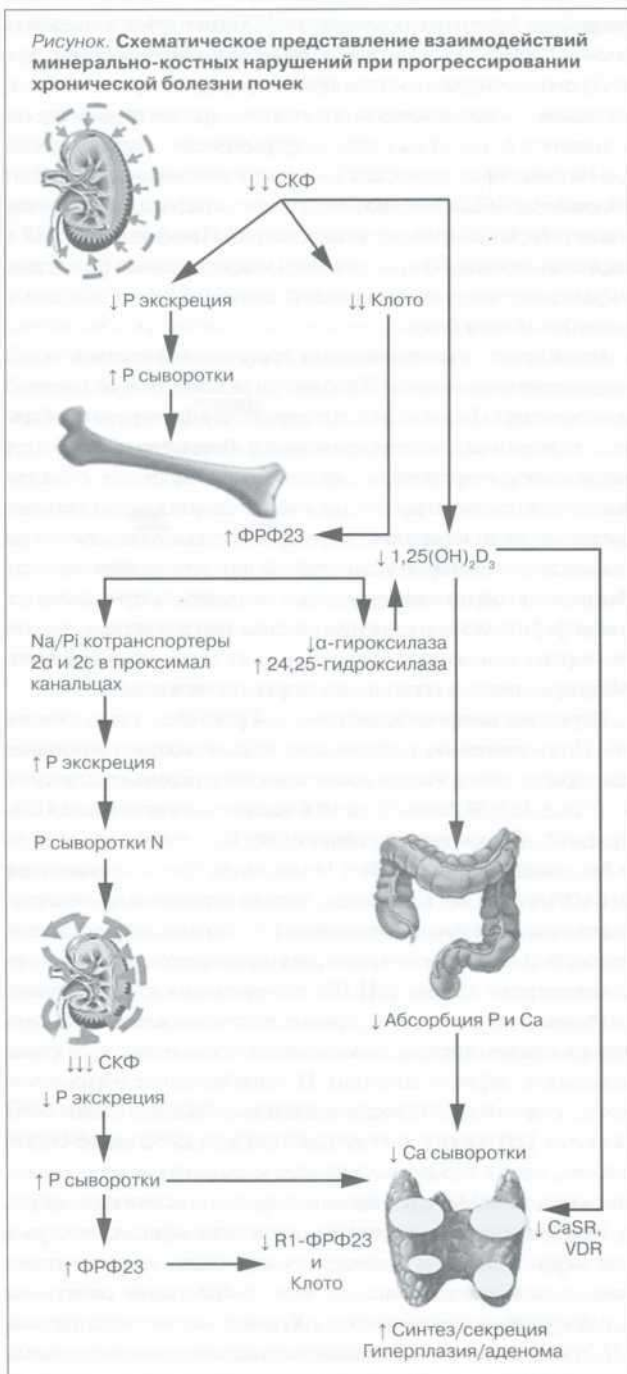
Другим важным эффектом P является выработка устойчивости скелета к кальциемическому эффекту ПТГ, что дополнительно способствует развитию гипокальциемии с последующим стимулом гиперплазии ПЩЖ. При нарушении функции почек синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ очень низкий и его последствием является гипокальциемия, которая увеличивает экспрессию ядерного антигена пролиферирующих клеток. С другой стороны, несколько исследований показало, что отсутствие или снижение антипролиферативного действия $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, нарушение регуляции специфического парацистовидного рецептора R1 к ФРФ23 (R1-ФРФ23)/Клото, предотвращает любое ингибирующее действие ФРФ-23, что также способствует развитию гиперплазии ПЩЖ [11, 12].

Ключевыми молекулярными регуляторами функции ПЩЖ и секреции ПТГ являются CaSR и ядерный рецептор витамина D (VDR). Активация VDR снижает транскрипцию ПТГ, в то время как снижение КТ стимулирует синтез ПТГ. Что касается сигнальных механизмов, участвующих в развитии гиперплазии ПЩЖ, в недавнем исследовании S. Kan et al. сообщалось, что дефицит витамина D способствует активации ядерного фактора каппа B (NFkB) как в ПЩЖ у пациентов, находящихся на ГД, так и в экспериментальных моделях уремии [13].

CaSR — это первый рецептор, где роль природного лиганда выполняет ион, а не пептидный гормон, гликопротеин или внеклеточное органическое вещество. Повышение концентрации циркулирующих ионов Ca приводит к конформационным изменениям в экстрацеллюлярном домене этого трансмембранного белка с дальнейшим преобразованием его в интрацеллюлярный сигнал, подавляющий секрецию ПТГ и модулирующий процессы транспорта бивалентных ионов и воды в почечных канальцах. Снижение концентрации Ca^{++} в крови быстро стимулирует секрецию ПТГ, длительная гипокальциемия увеличивает синтез ПТГ, и это вызывает гиперплазию клеток ПЩЖ.

Хотя доказательства прямого стимулирующего влияния P на секрецию ПТГ продемонстрированы более 20 лет назад, недавние исследования P. Centeno et al. [1] показали, что CaSR может действовать как датчик P в ПЩЖ, регистрируя изменения концентрации внеклеточного P. Фосфат подавляет активность CaSR посредством неконкурентного антагонизма и таким образом увеличивает секрецию ПТГ. У здоровых лиц CaSR отрицательно модулирует секрецию ПТГ для контроля гомеостаза Ca. Резкое повышение P подавляет CaSR и увеличивает секрецию ПТГ, который стимулирует экскрецию P почками, чтобы восстановить нормальный уровень P в сыворотке крови. Однако при ХБП гиперфосфатемия стабилизирует неактивную конформацию CaSR, позволяя хронически повышать секрецию ПТГ и способствуя прогрессированию ВГПТ [14].

Рисунок. Схематическое представление взаимодействий минерально-костных нарушений при прогрессировании хронической болезни почек



Механизмы, лежащие в основе патофизиологии ВГПТ, в значительной степени известны, но недавние работы пролили свет на наши знания этой патологии. Так, установлено, что Клото служит корцептором для ФРФ-23, однако использование генетических подходов показало, что существует взаимодействие между Клото и CaSR, и Клото играет ключевую роль в подавлении синтеза ПТГ и пролиферации ПЩЖ [15, 16].

Существует по меньшей мере два основных различных механизма, определяющих развитие ВГПТ. Первый — это увеличение синтеза и секреции ПТГ, второй — увеличение массы ПЩЖ, в основном за счет усиленной пролиферации клеток (гиперплазии) и в меньшей степени также увеличения размера клеток (гипертрофии). По мере прогрессивной потери почечной паренхимы повышающаяся нагрузка P, снижение синтеза КТ и гипокальциемия запускают важный компенсаторный механизм: повышают секрецию ПТГ главными клетками ПЩЖ, что приводит ко всевозрастающей ее гиперплазии. Помимо комплексного воздействия на ПЩЖ вышеперечисленных системных нарушений, снижение экспрессии рецептора VDR, CaSR и ФРФР-1 и его Клото-локального корцептора еще больше усугубляют нарушение контроля синтеза и секреции ПТГ. Рецептор витамина D и CaSR в разной степени не экспрессируются или менее функциональны при ХБП, что делает клетки ПЩЖ неспособными реагировать на Ca и/или КТ, увеличивает количество активных секреторных клеток и приводит к гиперплазии ПЩЖ.

В связи с этим представляет интерес исследование транскриптомной сигнатуры, в котором были проведены сравнительные анализы аденом ПЩЖ со здоровыми тканями [1]. Кроме того, растет осведомленность об участии микро-РНК (мРНК) — небольших некодирующих молекул РНК, которые модулируют экспрессию РНК, в патофизиологии гиперплазии ПЩЖ [17, 18].

Увеличение пролиферации паранеопластических клеток не компенсируется сопутствующим увеличением апоптоза клеток, регулируемого рядом гормонов и факторов роста. Гиперплазия ПЩЖ первоначально имеет диффузный, поликлональный тип и сопровождается снижением экспрессии рецепторов ПЩЖ, в т.ч. ФРФР-1 и Клото. На поздних стадиях ХБП гиперплазия ПЩЖ часто прогрессирует в сторону узловой, моноклональной или мультиклональной формы роста. Прогрессирование от диффузной гиперплазии клеток ПЩЖ к узловой характеризуется прогрессирующим снижением экспрессии рецепторов CaSR, VDR и ФРФР1 и развитием третичного гиперпаратиреоза, при котором железа не восприимчива к действию как своих естественных ингибиторов, так и к антипаратиреотической терапии. В совокупности эти результаты могут помочь раскрыть новые механизмы, лежащие в основе развития ВГПТ, а также разработать стратегии профилактики гиперплазии ПЩЖ и управления секрецией ПТГ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Нарушения минерально-костного метаболизма на ранних стадиях ХБП характеризуются бессимптомными отклонениями лабораторных показателей и усугубляются по мере прогрессирования ХБП. Клинические симптомы, как правило, возникают преимущественно у пациентов с ХБП С4–5Д при развитии ВГПТ и характеризуются когнитивными нарушениями, эндокринной патологией, эктопической (внекостной) кальцификацией сосудов, проксимальной мышечной слабостью, мышечными судорогами, обусловленными гипокальциемией.

ВГПТ может быть связан с устойчивостью к эффектам терапии эритропоэтином пациентов с анемией, ассоциированной с ХБП, которая определяется как неспособность нормализовать гемоглобин после 4–6 месяцев терапии эритропоэтином в отсутствие дефицита железа. Механизмы, с помощью которых ВГПТ может способствовать развитию анемии или снижать реакцию костного мозга на эритропоэз, четко не изучены. Высокие уровни ПТГ могут влиять на выработку эритроцитов напрямую через токсическое действие ПТГ на эритроидные предшественники костного мозга и усиление гемолiza либо косвенно, способствуя фиброзу костного мозга [19].

Костная патология проявляется развитием фиброзного остита, адинамической болезни кости, остеомалицией, остеопорозом или смешанными поражениями. Вследствие поражения костей пациентов беспокоят оссалгии, разрушение зубов и ломкость волос. Со временем происходит грубая деформация скелета, при котором бедренная кость приобретает форму «пастушьей палки», позвонки — «рыбных», таз — «карточного сердца», грудная клетка становится похожей на колокол, формируется «утинная» походка. На фоне патологических изменений позвонков происходит обидная деформация позвоночного столба — кифозы (искривление кзади с формированием горба), сколиозы (искривление вбок с нарушением общей симметрии тела), кифосколиозы. Вследствие выраженных костных деформаций пациенты могут потерять в росте 10–15 см и более.

Из-за тяжелых патологических повреждений костной ткани происходят переломы костей даже при незначительной нагрузке или спонтанно (патологические переломы). В отличие от обычных патологические переломы менее болезненны, что часто затрудняет своевременную диагностику и приводит к неправильному сращиванию костей или к образованию ложных суставов (отломки кости не срастаются, а приобретают патологическую подвижность), что приводит к стойкой потере трудоспособности. Заживление переломов происходит медленно, и при сращивании кости формируется достаточно плотная костная мозоль, так что повторных переломов в одном и том же месте не происходит. Могут развиваться спонтанные разрывы сухожилий.

Переломы кости встречаются в 2–4 раза чаще у пациентов с ВГПТ по сравнению со здоровыми людьми, соответствующими их возрасту и полу. Риск переломов костей находится в диапазоне 15,0; 20,5; 24,2; 31,2 и 46,3% на 1000 человеко-лет для стадий ХБП-1, -2, -3а, -3б и -4 соответственно [20]. Риск переломов скелета в 5 раз выше у лиц с рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² по сравнению с >60 мл/мин/1,73 м². Кроме того, частота переломов значительно выше у пациентов, находящихся на ГД, чем в общей популяции, что связано с увеличением нескорректированного относительного риска смерти в 3,7 раза [21]. Следует учитывать другие причины повышения хрупкости и переломов костей, такие как метаболический ацидоз, анемия, гипопаратиреоз, воспаление, диалезный амилоидоз, дефицит витамина D, ингибирование образования кости, вторичное по отношению к ингибированию клеток остеобластов [22]. Поражение суставов связано как с деформацией скелета, так и с перипателлярными кальцинатами или отложением кристаллов мочевой кислоты в суставах (истинная подагра).

ВГПТ вносит существенный вклад в кальцификацию сосудов как медиального, так и интимального слоев, которая сопровождается ишемическими сердечно-сосудистыми событиями и сердечной недостаточностью. Кроме того, высокий уровень ПТГ увеличивает симпатическое возбуждение и эндотелиальный стресс [23].

ВГПТ приводит к неблагоприятным исходам: сердечно-сосудистой патологии, патологическим переломам, инвалидизации пациентов, ухудшению качества жизни, повышению сердечно-сосудистой и летальности от всех причин [24].

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА ПРИ ХБП-С5Д

В отличие от предложенного в руководстве KDOQI (2003), целевого показателя ПТГ при ХБП-С5Д в диапазоне 150–300 пг/мл [25], международное Руководство по клинической практике KDIGO (2009) для диагностики, оценки, профилактики и лечения МКН-ХБП (и в обновлении 2017 г.) предлагают поддерживать уровень ПТГ в крови в интервале от 2- до 9-кратного превышения верхней границы нормы (≈ 130 –585 пг/мл) в соответствии с используемым методом определения ПТГ, но следует отметить, что данная рекомендация основана на доказательствах низкого уровня (2C) [2, 26].

Изменения в рекомендациях KDIGO привели к внезапному и резкому изменению верхнего целевого уровня ПТГ у пациентов с ХБП-С5Д с 300 до 585 пг/мл, что, по данным DOPPS, сопровождалось повышением доли пациентов с ПТГ в сыворотке крови выше 600 пг/мл [3, 27]. Сложность ведения пациентов с МКН в сочетании с ограничениями в рекомендациях, основанными на фактических данных в этой области, способствовали тенденции к большей вариабельности уровней ПТГ и, соответственно, менее агрессивному ведению пациентов с ВГПТ [28]. Негативными последствиями данного изменения служат отсроченная стратегия контроля ВГПТ, потребность в назначении значимо более высоких доз препаратов и снижение эффективности терапии со всеми вытекающими неблагоприятными клиническими последствиями. Несколько крупных обсервационных исследований последовательно демонстрировали более высокие риски смертности для пациентов с БГ с высоким ПТГ (>600 пг/мл) [29–31].

Чтобы выполнить ограничения в рекомендации по клинической практике KDIGO и попытаться не преодолевать предложенные диапазоны ПТГ, необходимо учитывать не только концепцию «тенденций», но и учитывать, что по данным ряда исследований выявлен возможный оптимальный уровень ПТГ — от 150 до 450 пг/мл, при котором обеспечивается самый низкий риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов, находящихся на диализе [8, 32–35]. Исходя из изложенного, целесообразно назначать медикаментозную терапию не при превышении верхнего уровня ПТГ, а при его нарастании в интервале от 300 до 585 пг/мл по результатам двух последовательных измерений, чтобы поддерживать ПТГ в пределах диапазона (желательно без превышения 450 пг/мл).

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КОНТРОЛЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРИТЕОЗА

Терапевтические решения у пациентов с МКН (определение лечебной тактики, назначение терапии, титрация дозы препаратов, оценка эффективности, побочных эффектов, появление новых МКН) следует основывать не на единичных результатах лабораторных исследований, а на серийных оценках тенденции развития заболевания с учетом всех ранее выполненных исследований. В обновленных рекомендациях

KDIGO (2017) приводится следующее обоснование акцента на отказ от начала лечения при единственном повышенном значении ПТГ [2, 36].

- оптимальная сывороточная концентрация ПТГ остается неопределенной;
- умеренное повышение концентрации ПТГ является подходящей адаптивной реакцией, способствующей фосфатурии при ХБП, следовательно, может быть полезной для поддержания нормального уровня Р в сыворотке крови при снижении СКФ;
- устойчивость к влиянию ПТГ на скелет может не требовать коррекции умеренно повышенного уровня ПТГ при ХБП до референтных значений.

Основные цели лечения ВГПТ:

- достижение и поддержание оптимального уровня ПТГ;
- предотвращение эктопической кальцификации, нормализация процессов ремоделирования костной ткани, снижение частоты переломов, предотвращение развития фиброза костного мозга, способствующего развитию анемии и резистентности к проводимой терапии;
- увеличение продолжительности и качества жизни пациентов.

Текущие варианты лечения ВГПТ заключаются в использовании комбинированного подхода, направленного на:

1. Отслеживание уровней ПТГ, Р и Са в сыворотке крови;
2. Лечение, снижающее уровень фосфатов: ограничение потребления Р с пищей, уточнение источника фосфатов (например, животные, растительные, пищевые добавки), предпочтение источников белка с отношением Р(мг)/белок (г) >12 , ограничение приема лекарств с высоким содержанием фосфатов и применения фосфатных связующих на основе кальция;
3. Адекватные процедуры заместительной почечной терапии (ЗПТ);
4. Коррекцию ацидоза;
5. Ингибирование синтеза и секреции ПТГ назначением антипаратиреоидной терапии или паратиреоидэктомией (ПТЭ).

Для достижения при ВГПТ оптимальных значений ПТГ существуют два основных варианта антипаратиреоидной терапии, а именно активаторы рецепторов витамина D (VDRA) и кальцимиметики (модуляторы CaSR). В руководстве по клинической практике KDIGO (2017) предлагается пациентам с ВГПТ на ЗПТ диализом использовать кальцимиметики (КМ), кальцитриол (КТ), аналоги витамина D или их комбинацию. При неэффективности фармакотерапии и при развитии третичного гиперпаратиреоза (аденомы ПЩЖ) как вариант контроля следует рассмотреть хирургическое удаление ПЩЖ — ПТЭ [1]. При уровне доказательности 2В ни один подход не является предпочтительным по сравнению с другим [2, 36].

Лечение следует начинать с модификации показателей МКН до достижения референсных значений локальной лаборатории в любом смысле, поскольку именно от этих пределов в сторону как уменьшения, так и увеличения наблюдается наибольшая связь с высоким относительным риском смерти. Несмотря на то что клинических данных недостаточно, чтобы дать точные рекомендации по целевым значениям показателей минерально-костного обмена для поддержания оптимального здоровья костей и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, установлено, что только последовательный контроль основных биохимических параметров МКН у пациентов на ЗПТ диализом был связан с лучшей выживаемостью и улучшением других результатов [37–39].

ДОСТИЖЕНИЯ В КОНТРОЛЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА – НОВЫЕ КАЛЬЦИМИМЕТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

Идентификация и клонирование CaSR позволили разработать новый класс препаратов — кальцимиметиков (КМ), которые индуцируют конформационное изменение рецептора, повышают чувствительность к внеклеточному ионизированному Ca, что приводит к снижению синтеза и секреции ПТГ [40, 41]. В доклинических экспериментальных моделях КМ также доказали свою эффективность в предотвращении развития сосудистых кальцинатов и даже ускорении регрессирования установленных кальцинатов в доклинических экспериментальных моделях [42, 43]. В ряде исследований установлено, что КМ — эффективные и безопасные методы лечения серьезного осложнения МХН — ВГПТ, который развивается примерно у 80% пациентов, получающих поддерживающий диализ [4, 41, 44, 45].

УРОКИ, ИЗВЛЕЧЕННЫЕ ИЗ ПРИМЕНЕНИЯ КАЛЬЦИМИМЕТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Цинакальцет (ЦК) — первый кальцимиметический препарат, одобренный для клинического применения в отношении диализных пациентов с ВГПТ. Его принимают внутрь 1 раз в день с рекомендуемой начальной дозой 30 мг. Для достижения целевых показателей ПТГ возможно повышение дозы до максимальной разовой дозы 180 мг [46, 47]. В отличие от неселективных VDRA, которые, как правило, повышают уровни Ca, P и ФРФ-23 в сыворотке крови при одновременном снижении ПТГ, лечение ЦК улучшает биохимические показатели при МХН по сравнению с пациентами, получающими стандартную схему, содержащую КТ или другой VDRA [48–50].

Рандомизированное клиническое исследование (РКИ) фазы IV ADVANCE показало тенденцию к более медленному прогрессированию кальцификации коронарной артерии и аортального клапана после 52 недель лечения ГД пациентов с ВГПТ от средней до тяжелой степени тяжести, получавших ЦК и низкие дозы активного витамина D по сравнению с субъектами, получавшими различные дозы VDRA в качестве монотерапии. Данный результат наблюдался при оценке по объемной шкале; результату при оценке по шкале Агатстона слегка недоставало статистической значимости ($p=0,07$). Последующие анализы показали, что пациенты, которые соблюдали режим лечения или имели кальцинаты коронарных артерий и/или сердечных клапанов, продемонстрировали значительное замедление прогрессирования кальцификации даже при оценке по шкале Агатстона. Так, снижение риска прогрессирования кальцификации аортального клапана составило 74% (ОШ=0,26; 95% ДИ: 0,10–0,64) [51–53].

В крупнейшем плацебо-контролируемом двойном слепом РКИ EVOLVE, когда-либо проводившемся у диализных пациентов с ВГПТ, в которое были включены 3883 пациента, получавших ЦК в дополнение к стандартному лечению, показали лучший контроль ПТГ и более низкий риск развития тяжелого рефрактерного ВГПТ по сравнению с группой плацебо [54]. Однако исследование не смогло доказать превосходство ЦК над плацебо в достижении более амбициозной комбинированной первичной конечной точки — время до смерти или первое возникновение нефатального сердечно-сосудистого события, включая инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности

и события с периферическими сосудами (ОР=0,93; 95% ДИ: 0,85–1,02; $p=0,11$). Статистическая неубедительная значимость исследования обусловлена снижением его статистической мощности с 90 до 54% вследствие как решения врачей, ответственных за лечение пациентов плацебо или ЦК, так и частоты отмены ЦК из-за нежелательных побочных эффектов, в основном желудочно-кишечных событий. Поэтому, с одной стороны, клинические испытания с использованием суррогатных конечных точек, таких как контроль биохимических маркеров, доказали эффективность ЦК, с другой — исследование EVOLVE не смогло доказать влияние модуляции CaSR на жесткие конечные точки.

Вторичный анализ исследования EVOLVE показал, что ЦК был более эффективным у лиц в возрасте старше 65 лет по сравнению с более молодыми, снижал риск кальцификации, кальцифилаксии [55–57], уровни ФРФ-23, в связи с чем высказано предположение, согласно которому снижение ФРФ-23 связано с более низкими показателями неатеросклеротических сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти [58, 59]. Установлено увеличение минеральной плотности костной ткани (МПК) при назначении ЦК пациентам, находящимся на программном гемодиализе (ПГД) [60, 61]. Совсем недавняя работа показала, что этот эффект возникает независимо от изменений уровня ПТГ [62].

Кроме того, у пациентов группы ЦК продемонстрировано значительное снижение риска ПТЭ, переломов и увеличение минеральной плотности костной ткани [60, 61], а совсем в недавнем экспериментальном исследовании J.M. Díaz-Tocados et al. [62] установлено, что этот эффект возникает независимо от изменений уровня ПТГ. Эффективность ЦК установлена даже у пациентов с персистирующим или рецидивирующим гиперпаратиреозом после ПТЭ [63].

Этелкальцитид (ЭК) — новый КМ второго поколения, одобренный для лечения ВГПТ у пациентов, находящихся на ГД. Несмотря на одинаковую точку приложения ЦК и ЭК (CaSR), они различаются в отношении структуры, способа введения, длительности периода полувыведения и потенциала лекарственных взаимодействий с участием системы цитохрома P-450. В табл. 1 представлен краткий обзор ключевых различий между КМ первого (цинакальцет) и второго (этелкальцитид) поколений.

Фармакокинетический профиль ЭК у пациентов с ХБП отличается от ЦК. В то время как ЦК является аллостерическим модулятором CaSR и подобно ЦК вызывает быстрое и дозозависимое снижение концентрации ПТГ, Ca, P и ФРФ-23, но в отличие от ЦК этелкальцитид способен активировать CaSR даже в условиях, не содержащих Ca, что свидетельствует о наличии у него дополнительной функции прямого агониста CaSR. Этелкальцитид практически полностью выводится почками посредством клубочковой фильтрации. Вследствие этого период полувыведения ЭК из плазмы значительно увеличивается при снижении функции почек и составляет от 3 до 5 дней. Длительность снижения уровня ПТГ при однократном внутривенном введении ЭК пациентам на программном ГД (ПГД) достигает 72 часов, что позволяет вводить его 3 раза в неделю, таким образом преодолевая проблему соблюдения ежедневного режима приема внутрь. Поскольку при ГД происходит довольно быстрая элиминация препарата, ЭК рекомендуется вводить при отключении от аппарата [64–67].

Этелкальцитид устойчив к ферментативной деградации протеазами и не является ни ингибитором, ни индуктором печеночных ферментов цитохрома P-450 (CYP450) (в отличие от ЦК, который метаболизируется CYP3A4 и CYP1A2 и ингибирует CYP2D6),

Таблица 1. Различия между кальцимиметиками первой и второй генераций

Характеристики	Цинакальцет (2004)	Этелкальцетид (2017)
Молекулярная масса	394 Da	1,048 Da
Способ действия в CaSR	Аллостерический модулятор	Аллостерический модулятор и прямой агонист
Местоположение взаимодействия с CaSR	Трансмембранный домен	Внеклеточный домен
Дозировка и формы введения, мг	30, 60, 90 таблетки для приема внутрь	2,5, 5 и 10 во флаконах для в/в введения
Способ применения и допустимые дозы, мг	Ежедневный прием внутрь 30–180	Трижды в неделю внутривенно в конце сеанса ГД 2,5–15
Поправка дозы на уровень СКФ	Нет	
Объем распределения, л	1000	796
Период полувыведения	30–40 час	3–4 дня
Время достижения равновесного состояния	7 дней	7–8 недель
Элиминация	Метаболиты; 80% с мочой, 15% с фекалиями	В неизменном виде; 60% в диализат, 9% с мочой/фекалиями, 31% неспецифическими механизмами
Лабораторный мониторинг после начала лечения или изменения дозы	Са – через 1 неделю ПТГ – через 4 недели	
Подавление секреции ПТГ		Более выражено
Снижение уровня Са		Более выражено
Снижение уровня Р	Одинаково	
Подавление секреции ФРФ-23		Более выражено

поэтому риск метаболических или фармакокинетических взаимодействий между лекарственными средствами с ЭК низок до незначительного. С другой стороны, фармакодинамические взаимодействия могут возникать с другими терапевтическими препаратами, снижающими уровень Са в сыворотке крови, соответственно, в случае необходимости следует соблюдать осторожность при их применении. Этелкальцетид и ЦК не следует назначать одновременно с учетом дополнительного риска гипокальциемии, возникающего в результате сходных механизмов действия и влияния на уровни ПТГ, Са и фосфора в сыворотке крови [68, 69].

Эффективность и безопасность ЭК при лечении ВГПТ у пациентов, находящихся на диализе, исследованы в нескольких РКИ по сравнению с плацебо или ЦК [67, 70–73]. G.A. Block et al. [71] провели два параллельных, фазы III, двойных слепых РКИ, в которые были включены 1023 пациента с ВГПТ (ПТГ >400 пг/мл), находящихся на ПГД. Этелкальцетид либо плацебо применяли после каждого сеанса ГД в течение 26 недель в дополнение к традиционной терапии ВГПТ. Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших снижения ПТГ >30% от исходного уровня на этапе оценки эффективности с 20-й по 27-ю неделю. Начальная доза ЭК составляла 5 мг, и лечение было скорректировано в соответствии с уровнями ПТГ и Са до максимальной дозы 15 мг.

В первом исследовании зарегистрированы 508 пациентов, из которых 254 получали ЭК (средняя доза за сеанс – 7,1 мг). Второе исследование включило 515 пациентов, из которых 255 были рандомизированы на исследуемый препарат (средняя доза за сеанс – 5,0 мг). В обоих исследованиях у пациентов, получавших ЭК, было значительно больше шансов достичь конечной точки первичной эффективности: 74,0 против 8,3% ($p<0,001$) и 75,3 против 9,6% ($p<0,001$) соответственно. Кроме того, в группе ЭК большее количество пациентов достигли среднего уровня ПТГ ≤ 300 пг/мл (49,6 против 5,1% и 53,3 против 4,6%, $p<0,001$). Этелкальцетид продемонстрировал снижение концентрации ПТГ независимо от исходного значения, продолжительности ЗПТ диализом, а также

от стратегии применения стероловых форм витамина D. Показано, что наибольшая способность к достижению целевых значений ПТГ и наименьшая потребность дозы достигались при назначении пациентам препарата при уровне ПТГ менее 600 пг/мл. По сравнению с плацебо уровень Са в сыворотке крови значительно снизился в группе ЭК, но доля пациентов, получавших добавки Са, Са-содержащие ФСП или VDRA, увеличилась. Снижение уровня сывороточного Са регистрировалось при ранних сроках применения препарата, причем самые низкие его концентрации наблюдались в течение 10–12 недель лечения. Кроме того, ЭК снижал уровни Р и ФРФ-23 в сыворотке крови.

В двойном слепом РКИ III фазы «head-to-head» G.A. Block et al. [70] оценивали у 683 ГД пациентов с ВГПТ (ПТГ >500 пг/мл) из диализных центров Европы и США эффективность и безопасность ЭК ($n=340$) по сравнению с ЦК ($n=343$). Первичной конечной точкой являлось достижение снижения ПТГ >30% от исходного уровня на этапе оценки эффективности ЭК (20–27 недель). Ключевые вторичные конечные точки включали превосходство в достижении биохимических конечных точек (>50 и >30% снижения уровня ПТГ) и частоту побочных эффектов (тошнота и рвота) в течение первых 8 недель. Средняя недельная доза ЭК составляла 15,0 мг, средняя суточная доза ЦК – 51,4 мг. Этелкальцетид не уступал ЦК в снижении уровня ПТГ и продемонстрировал превосходство в нескольких конечных точках. Так, доля пациентов, достигших снижения ПТГ >30%, составила 68,2% в группе ЭК против 57,7% в группе ЦК ($p=0,004$). Значительно больше пациентов в группе ЭК по сравнению с ЦК достигли снижения уровня ПТГ >50% (52,4 против 40,2%, $p=0,001$) и значительного снижения ФРФ-23 >30% (74,4 против 57,5%, $p<0,0001$). По сравнению с ЦК лечение ЭК также было связано с большим снижением уровней Са и Р в сыворотке крови. Не наблюдалось существенной разницы в самооценке тошноты и рвоты между группой, получавшей ЭК, и группой, получавшей ЦК. Таким образом, эти желудочно-кишечные побочные эффекты, по-видимому, системные, а не локальные

классовый эффект КМ, возможно, опосредованный активацией CaSR в непаратиреоидных органах-мишенях.

Результаты исследования фазы III, посвященного изучению эффективности и безопасности ЭК, сообщены M. Fukagawa et al. [72]. Это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ в параллельных группах проведено на 155 японских пациентах с уровнем ПТГ ≥ 300 пг/мл, находящихся на ГД. Пациенты, рандомизированные на исследуемый препарат, получали ЭК трижды в неделю после каждого сеанса ГД. Начальная доза составляла 5 мг, а в соответствии с уровнями ПТГ и Са доза ЭК корректировалась до разовых значений 2,5–15,0 мг с 4-недельными интервалами в течение 12 недель. Средняя доза ЭК в конце исследования составляла 7,8 мг. Первичной конечной точкой была доля пациентов с уровнем ПТГ 60–240 пг/мл на 85-й день (целевой диапазон ПТГ, рекомендованный Японским обществом диализной терапии). По сравнению с плацебо пациенты, рандомизированные на ЭК, чаще достигали этой первичной конечной точки (59,0 против 1,3%). При применении ЭК более высокая доля пациентов достигла снижения ПТГ на $\geq 30\%$ по сравнению с исходным уровнем (76,9 против 5,2%). Кроме того, лечение ЭК связано со снижением содержания Са, Р и ФРФ-23 в сыворотке крови.

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе 36 исследований (11 247 участников) S.C. Palmer et al. [74] провели сравнительный анализ эффективности кальцимиметических агентов, используемых в терапии ВГПТ. По сравнению с плацебо ЭК имел самые высокие шансы достижения целевого уровня ПТГ по сравнению с эвокальцетом (ОШ=4,93; 95% ДИ: 1,33–18,2) и ЦК (ОШ=2,78; 95% ДИ: 1,19–6,67). Этелкальцитид вызывал более выраженную гипокальциемию, чем ЦК и эвокальцет. Цинакальцет, в меньшей степени ЭК вызывали тошноту чаще, чем плацебо. Различия в риске смертности, сердечно-сосудистых конечных точках или переломах для КМ не могли быть обнаружены с достаточной степенью уверенности вследствие отсутствия долгосрочных данных и неоднородных определений конечной точки. В целом эффективность ЭК в снижении уровня ПТГ независимо от тяжести ГПТ была неоднократно доказана, и ряд исследований продемонстрировал аналогичные результаты [75–81].

Крупное наблюдательное исследование во Франции [82] показало, что через 12 месяцев от начала терапии ЦК доля пациентов с превышением верхнего предела уровня ПТГ более чем в 9 раз, составила 41 по сравнению с 26% среди пациентов, начавших лечение ЭК. Однако вероятность достижения целевого уровня ПТГ через 12 месяцев сильно зависела от исходной тяжести ВГПТ, что свидетельствует о потенциальной пользе лечения ВГПТ на более ранних стадиях. Недавние исследования также оценили важность начала лечения при более низких уровнях ПТГ и Р для долгосрочных результатов ВГПТ, способность управлять заболеванием и последующими последствиями. В то время как в предыдущих исследованиях установлена эффективность ЭК при всех уровнях степени тяжести ВГПТ, способность достигать целевых значений была наибольшей, а потребность в дозе наименьшей, когда начальная терапия ЭК назначалась при более низких исходных уровнях ПТГ — менее 600 пг/мл [77, 82].

Исследование, проведенное в реальной клинической практике [83] с участием более 2500 пациентов, продемонстрировало эффективность после начала приема ЭК в лечении ВГПТ у ГД пациентов в достижении целевых уровней ПТГ, предложенных KDIGO. За 3 месяца до начала приема ЭК более 80% пациентов

получали активный витамин D, половина пациентов принимали ЦК. Тем не менее у новых пользователей ЭК доля пациентов с исходным уровнем ПТГ ≥ 1000 пг/мл составила 34 в целом и 43% среди пациентов, ранее применявших ЦК. Несмотря на такие высокие уровни ПТГ в начале приема ЭК, большинство пациентов, по-видимому, были чувствительными к ЭК. Доля пациентов с целевым уровнем ПТГ (150–599 пг/мл) через год после начала лечения составила в целом 64 и 60% среди пациентов, начавших прием ЭК с ПТГ ≥ 600 пг/мл. Хотя пациенты, которым назначали ЦК по сравнению с пациентами, которым не назначали ЦК за 3 месяца до начала приема ЭК, имели на 200 пг/мл более высокий средний уровень ПТГ по сравнению с пациентами группы VDRA (1046 против 838 пг/мл).

Высокие уровни Са с поправкой на альбумин в сыворотке крови ($\geq 9,5$ мг/дл), ранее показанные в наблюдательном исследовании как связанные с сердечно-сосудистой смертностью, присутствовали у 38% новых пользователей ЭК и снизились до 15–20% в течение последующих 12 месяцев. Доля пациентов с умеренно низким содержанием Са с поправкой на альбумин в сыворотке крови (7,5–8,3 мг/дл) увеличилась с 8 до 27% за 3 месяца после начала приема ЭК, что подтверждает необходимость контроля уровня Са в сыворотке крови после начала приема ЭК, чтобы избежать гипокальциемии. Однако распространенность симптоматической гипокальциемии с поправкой Са на сывороточный альбумин $< 7,5$ мг/дл была очень низкой (1–2%) в первый год после начала приема ЭК. Эти результаты согласуются с недавними исследованиями безопасности, предполагающими низкую частоту симптоматической гипокальциемии при применении ЭК или вызванной гипокальциемией отмены ЭК [76, 84].

Кроме того, в аннотации применения ЭК указано, что показатели Са с поправкой на альбумин в сыворотке крови должны быть на уровне или выше нижней границы референтных значений при начале терапии [85]. Изменения уровня Р в сыворотке крови также наблюдались после начала приема ЭК, особенно у пациентов с исходным уровнем ПТГ ≥ 600 пг/мл. В этой подгруппе в течение 12 месяцев после начала приема ЭК распространенность гиперфосфатемии (сывороточный фосфор $> 5,5$ мг/дл) снизилась с 60 до 45%, щелочной фосфатазы со 131 до 107 ЕД/л. Кроме того, результаты, полученные на основе специального анализа открытого исследования показали, что 52 недели терапии ЭК были связаны с более низким уровнем циркулирующего ФРФ-23 и улучшением уровней маркеров костного обмена [86].

Вторичный анализ сравнительных исследований III фазы ЭК с плацебо и ЦК подтвердил более выраженное снижение ФРФ-23 на фоне терапии ЭК по сравнению не только с плацебо (-56 vs $+2\%$), но и с ЦК (-68 vs 41%). Следует отметить, что в группе ЭК дозы витамина D были выше и это могло частично нивелировать результаты в группе ЭК [67; 70; 72; 87–89].

Хроническая болезнь почек — сильный и независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность (СН), гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и систолическую дисфункцию. Интерес к влиянию ЭК на сердечно-сосудистую систему высокий, и первые экспериментальные и клинические данные, полученные за последние 3 года, можно назвать многообещающими. Так, в экспериментах на крысах с уремией и ВГПТ этелкальцитид вызывал значительное снижение уровня ПТГ, а также содержание Са в аорте, предотвращая кальцификацию медиального слоя. Данные эффекты могут объясняться прямым действием ЭК на клетки эндотелия и гладких

мышц кровеносных сосудов, в которых присутствует экспрессия CaSR или на ФРФ-23-чувствительный путь [90].

M. Wolf et al. [88] провели вторичный анализ 26-недельных РКИ, в которых сравнивалось влияние ЭК (n=509) на ПТГ по сравнению с плацебо (n=514) и ЭК (n=340) по сравнению с ЦК (n=343) у пациентов с ВГПТ, получающих ГД, с целью изучения потенциальных медиаторов индуцированного ЭК снижения ФРФ-23. Авторы проанализировали изменения в ФРФ-23 в связи с изменениями в ПТГ, Са, Р, маркерах обмена костной ткани, а также влияние сопутствующего лечения, направленного на смягчение гипопаратиреоза. Показано, что ЭК снижал ФРФ-23 от исходного уровня до конца исследования значительно больше, чем плацебо [-56% (от -85 до -7) против +2% (от -40 до +65); $P<0,001$] и ЦК [-68% (от -87 до -26) против -41% (от -76 до +25); $P<0,001$]. Снижение уровня ФРФ-23 сильно коррелировало со снижением Са и Р, но не с ПТГ; корреляции с маркерами обмена костной ткани были непоследовательными и имели пограничное значение. Увеличение сопутствующего приема витамина D частично ослабляло эффект ЭК, снижающий уровень ФРФ-23, но увеличение концентрации Са в диализате по сравнению с отсутствием увеличения и увеличение дозы добавок Са по сравнению с отсутствием увеличения не ослабляли эффекты ЭК, снижающие уровень ФРФ-23.

K. Dörr et al. [89] в РКИ изучили влияние ЭК на прогрессирование ГЛЖ по сравнению с альфакальцитолом (АК), которую оценивали по изменению индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) с помощью магнитно-резонансной томографии сердца у 62 пациентов с ВГПТ, находящихся на ПГД. Уровни ФРФ-23 показали сильную положительную связь с ИМЛЖ, который снижался при приеме ЭК и увеличивался при приеме АК, несмотря на аналогичное подавление ПТГ. Авторы показали, что средняя разница в изменении ИМЛЖ от исходного уровня до 12 месяцев лечения составила -6,9 г/м² (95% ДИ: от -12,6 до -1,2; $p=0,022$) в группе ЭК по сравнению с группой АК. Оценка эффекта составила -8,2 г/м² (95% ДИ: от -14 до -2,4). Таким образом, установлено, что ЭК предотвращает прогрессирование ГЛЖ по сравнению с лечением АК и подтверждена концепция ФРФ-23 как основного прямого фактора ремоделирования сердца у пациентов с ХБП независимо от почечных эффектов избытка ФРФ-23.

Несмотря на появление ПТГ <100 пг/мл (хотя и с низкой частотой), частота переломов в группе ЭК была почти вдвое меньше, чем в группе плацебо, и при длительном воздействии ЭК не отмечено увеличения их частоты. Более того, показано, что КМ увеличивают плотность костной ткани за счет нормализации уровня ПТГ. Исследование BONAFIDE показало улучшение морфологии кости, связанное с соответствующим снижением уровня ПТГ, Са и маркеров костного обмена [91]. Аналогичные результаты наблюдались в дополнительном анализе исследования EVOLVE [92]. Биопсия кости не была процедурой, предусмотренной протоколом в клинических испытаниях; соответственно, связь между событиями перелома и возможным избыточным уровнем ПТГ с уменьшением ремоделирования кости не может быть окончательно определена. Однако отсутствие переломов у пациентов с ПТГ <100 пг/мл в сочетании со снижением маркеров костного обмена, специфичной для кости щелочной фосфатазы и С-телопептида коллагена I типа, в большей степени регистрировали в группе ЭК по сравнению с контрольными группами, что предполагает положительное влияние ЭК на костную массу [71, 72].

Несколько исследований посвящено проблеме перевода пациентов с терапии ЦК на ЭК в связи с недостаточной эффективностью первого. У части пациентов с тяжелым ВГПТ ЦК может оказаться неэффективным при нодулярной гиперплазии или при развитии аденомы ПЩЖ, когда в железе преобладают клетки с низкой экспрессией CaSR, не чувствительные к КМ. Например, в ретроспективном обсервационном исследовании среди 1268 пациентов, находившихся на ПГД в течение 2005–2015 гг. в 7 центрах, и получавших ЦК в среднем в течение 21 ± 12 месяцев, 41% имели неконтролируемый ВГПТ (уровень ПТГ девятикратно больше верхней границы нормы) [93]. Перевод на терапию ЭК позволяет дифференцировать истинную резистентность к ЦК от такой псевдорезистентности [84, 94].

Данные клеточных анализов предполагают аддитивный эффект на передачу сигналов CaSR при совместном применении ЭК и ЦК. Поэтому ЭК и ЦК не следует назначать одновременно, т.к. это может приводить к повышенному риску гипопаратиреоза. ЦК следует отменить по крайней мере за 7 дней до начала приема ЭК, а скорректированный уровень Са в сыворотке крови должен быть на уровне или выше нижней границы нормы до начала приема ЭК [95].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ

Несмотря на улучшение контроля ВГПТ с использованием ЦК в сочетании с другими вариантами лечения ВГПТ или без них, одной из сложных проблем является плохая приверженность терапии ЦК, что может ухудшать долгосрочный контроль ВГПТ. Согласно данным ВОЗ, приверженность лекарственному лечению среди пациентов с хроническими заболеваниями не превышает 50% [96]. В нескольких исследованиях отмечено отсутствие приверженности к ежедневному пероральному приему ЦК, и доля пациентов, прекративших прием ЦК внутри в течение 12 месяцев в реальной клинической практике, варьируется от 29 до 73% [83, 97–102].

Возможным объяснением прекращения приема ЦК может быть высокая пероральная лекарственная нагрузка у пациентов, находящихся на диализе. Y.W. Chiu et al. [103] обнаружили, что среднесуточное количество таблеток составляет 19 у пациентов, находящихся на хроническом диализе, и четверти из них было назначено более 25 таблеток в день. Препараты для лечения ВГПТ составляли около половины ежедневного приема таблетированных форм препаратов. Как отмечают авторы, поскольку последствия неприверженности к лекарствам при лечении ВГПТ, как правило, не сразу замечаются пациентом, более низкая приверженность ЦК по сравнению с другими лекарственными средствами может быть еще одной причиной.

Даже в отсутствие различий в нежелательных симптомах можно ожидать, что за пределами контролируемого исследования лекарства, вводимые внутривенно в диализном отделении, будут иметь лучшую приверженность, чем пероральные препараты, предписанные для ежедневного приема в домашних условиях.

В недавно опубликованном исследовании M.D. Arenas et al. (2020) [82] приверженность терапии ЦК определяли по опроснику SMAQ, разработанному для пациентов с ВИЧ-инфекцией и опробованному с положительным результатом на пациентах на ГД [104]. Для участия в исследовании отобраны 25 пациентов (10 приверженных и 15 неприверженных) с неудовлетворительным контролем ВГПТ. Пациенты переведены на терапию ЭК через неделю (отмывочный период) по окончании приема ЦК.

Дополнительным подтверждением неприверженности 15 пациентов было отсутствие повышения ПТГ через неделю после отмены ЦК. У тех, кто был оценен как приверженный терапии, уровень ПТГ несколько повысился к началу терапии ЭК. Начальная доза ЭК составила 2,5 мг/диализ в комбинации с парикальцитолом (ПК) 1–2 мкг/диализ (в зависимости от уровня Са). Дозы ЭК и ПК титровались ежемесячно в соответствии с уровнями ПТГ и Са. Лечение продолжалось 8 месяцев. У неприверженных пациентов ПТГ снизился с 818 до 367, у приверженных — с 496 до 228 пг/мл. Количество пациентов, достигших рекомендуемого интервала, увеличилось с 28 до 58%. Частота гипокальциемии <2,1 ммоль/л увеличилась с 8 до 40%, хотя и оставалась бессимптомной. Достижение целевого интервала уровня Р увеличилось с 40 до 65%. Таким образом, результаты исследований подтверждают, что увеличение кальцимитической приверженности при применении ЭК может улучшить лечение ВГПТ и снизить количество госпитализаций [105, 106].

Нельзя дать однозначного ответа на вопрос: влияет ли ЦК на качество жизни пациентов, оцениваемую по показателям шкалы HRQoL? В результате комбинированного анализа данных трех аналогично разработанных РКИ III фазы, в которых приняли участие в общей сложности 1136 пациентов (665 принимали ЦК, 471 — не только контрольная группа), HRQoL улучшился незначительно [107]. Систематический обзор влияния ЦК на качество жизни пациентов с терминальной стадией ХБП и ВГПТ, включивший два наблюдательных исследования и одно РКИ на основе EVOLVE, не выявили существенных изменений по сравнению с исходным уровнем в HRQoL при лечении ЦК [108].

Показатели качества жизни зависят от многих факторов, и по-прежнему трудно оценить истинную пользу одного-единственного вмешательства. Более того, большинство РКИ, исследующих HRQoL, о котором сообщают пациенты, в качестве вторичной конечной точки, не имеют достаточных возможностей для выявления небольших или умеренных различий в этом исходе.

Поскольку плохая долгосрочная приверженность назначенным лекарствам является распространенной проблемой у диализных пациентов [104, 109] и связана с более высокой заболеваемостью и смертностью, а также с увеличением затрат на лечение, особое значение имеют стратегии улучшения приверженности пациентов, находящихся на диализе. Одной из стратегий повышения приверженности может быть внутривенное введение лекарств, и такой подход стал возможным при применении ЭК. Надежда избежать желудочно-кишечные побочные эффекты и улучшить приверженность к лекарственным средствам при внутривенном введении была движущей силой в разработке кальцимитического ЭК второго поколения [105].

Неуправляемый ВГПТ может приводить к ПТЭ с сопутствующими затратами на инвазивную хирургию, которая включает дополнительные осложнения и риск сердечно-сосудистых событий, также синдрома голодной кости у пациентов, находящихся на диализе [110, 111]. Хотя субтотальная ПТЭ по-прежнему остается вариантом лечения, показано, что терапия КМ уменьшает потребность в хирургическом вмешательстве [107, 112].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАЛЬЦИМИТИКОВ

Причины прекращения приема лекарственных средств, вероятно, включают не только снижение приверженности, но и переносимость, и достижение цели ПТГ. Сообщалось,

что непереносимость ЦК была результатом высокой частоты желудочно-кишечных побочных эффектов (наиболее часто тошнота и рвота) [83]. Частота нежелательных явлений (НЯ) при непосредственном сравнении шинакальцета и этелькальцетида представлена в табл. 2 [105].

ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

Как и предсказывалось в исследованиях фазы II, применение ЭК часто сопровождалось снижением концентрации Са в сыворотке крови (на основе общего Са с поправкой на альбумин), что отражает наличие бессимптомной гипокальциемии в исследованиях фазы III. Профиль безопасности ЭК, по-видимому, сопоставим с профилем безопасности ЦК. Согласно совсем недавней работе, объединившей данные двух исследований, наиболее часто регистрируемыми НЯ были вызванные изменениями параметров минерального обмена. Нежелательные явления, о которых сообщалось во время лечения ЭК в клинических испытаниях, по-видимому, по большей части коррелировали с механизмом действия кальцимитических препаратов. Наиболее важным риском для ЭК является индукция гипокальциемии или событий, которые могут возникнуть как следствие снижения Са в сыворотке крови (например, судороги, удлинение интервала QTc, желудочковая аритмия). Частота этих НЯ, в частности гипокальциемии или снижения Са в сыворотке крови до уровней, которые не считаются истинной гипокальциемией, несколько выше, чем при ЦК. Вероятно, это связано с более высокой эффективностью нового препарата [71, 84, 113].

Гипокальциемия ниже 7,9 мг/дл (1,97 ммоль/л), т.е. той границы, за которой начинает повышаться смертность, не зафиксирована у 80% пациентов за все время исследования J.L. Fernández-Martín et al. [34], несмотря на то что никому из пациентов не повышались дозы VDRA или Са-содержащих ФСП. Клиническое значение гипокальциемии, вызванной КМ, остается неясным, поскольку она редко ассоциируется с клиническими симптомами [114].

D.A. Bushinsky et al. [84] в исследовании OLE проанализировали результаты трех исследований: двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых и одного открытого одностороннего исследования «переклечения» с ЦК на ЭК, в которые были включены 682 пациента. Основной конечной точкой было изучение характера, частоты, тяжести и связи с лечением всех НЯ, о которых сообщалось на протяжении всех исследований и дополнительно в течение 52 недель. Все пациенты независимо от того, получали ли они плацебо, ЦК или ЭК во время участия в РКИ, далее получали только ЭК. Особое внимание в этом исследовании уделено отслеживанию НЯ, отмеченных у 89,8% пациентов. Побочные лекарственные реакции (т.е. события, которые считались связанными с ЭК) характеризовались желудочно-кишечными симптомами (диарея, тошнота и рвота) или в большинстве случаев (43,3%) бессимптомной гипокальциемией. Удлинение интервала QT, желудочковые аритмии, мышечные спазмы и миалгия наблюдались менее чем у 1% пациентов. Другими побочными лекарственными реакциями были гиперкальциемия, СН, гипофосфатемия и головная боль. Авторы отмечают, что, поскольку процессы реполяризации в сердечной мышце и влияние на калиевые каналы связаны с гипокальциемией, а не с прямым воздействием ЭК, мониторинг уровня Са является лучшей профилактикой нарушений проводимости и ритма. Сопутствующая терапия, направленная на поддержание уровня

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ НЕПОСРЕДСТВЕННОМ СРАВНЕНИИ ЦК И ЭК [105]

Нежелательные явления	Цитикалийет (n=341)	Этелкалийетид (n=338)
	n (%)	n (%)
Снижение содержания кальция*	204 (59,8)	233 (68,9)
Гипокальциемия**	8 (2,3)	17 (5,0)
Мышечные спазмы	20 (5,9)	22 (6,5)
Боль в конечностях	14 (4,1)	17 (5,0)
Парестезия	6 (1,8)	7 (2,1)
Тошнота	77 (22,6)	62 (18,3)
Рвота	47 (13,8)	45 (13,3)
Диарея	35 (10,3)	21 (6,2)
Сердечная недостаточность	2 (0,6)	10 (3,0)
Смерть	6 (1,8)	9 (2,7)

* Определяется как снижение уровня кальция с поправкой на альбумин в сыворотке крови <8,3 мг/дл;

** определяется как симптоматическое снижение уровня кальция с поправкой на альбумин в сыворотке крови <8,3 мг/дл, что привело к медицинскому вмешательству.

Са, состояла из КТ или неселективных VDRA у 81,8% пациентов, 67,5% дополнительно принимали Са-содержащие ФСП.

Практические рекомендации по МКН-ХБП KDIGO (2017) больше не рекомендуют поддерживать концентрацию Са в сыворотке крови в пределах нормального референтного диапазона у пациентов, находящихся на диализе; скорее они предлагают избегать гиперкальциемии и переносить легкую и бессимптомную гипокальциемию, связанную с КМ, чтобы избежать неадекватной нагрузки Са у этих пациентов [36]. Этот подход подтверждается анализом исследования EVOLVE, в котором была выявлена тяжелая гипокальциемия (общий Са сыворотки <7,5 мг/дл) в течение первых 16 недель после первой введенной дозы 78,4% пациентов в группе ЦК по сравнению с 4,4% в группе плацебо [115]. Это событие не зависело от дозы, но было связано с более высокими исходными значениями ПТТ, что отражает повышенную вероятность развития гипокальциемии с увеличением тяжести ВГПТ. У большинства пациентов гипокальциемия разрешилась в течение 14 дней без коррекции лечения (уменьшение/прекращение приема ЦК, начало/увеличение дозы VDRA, назначение Са-содержащего ФСП). Авторы пришли к следующему заключению: для определения влияния ЭК на здоровье сосудов и скелета с учетом гипокальциемического эффекта и связанных с ним изменений в терапии VDRA или добавках Са необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее, исходный уровень Са в сыворотке крови, скорректированный на альбумин, >8,3 мг/дл, в соответствии с испытаниями фазы III, был предварительным условием для начала применения ЭК.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хотя частота госпитализаций с СН была выше у пациентов в группе ЭК (2,2%) по сравнению с группой плацебо (1,2%), это наблюдение можно объяснить значительным дисбалансом в исходных характеристиках исследования NCT01785849 в области ишемической болезни сердца. Кроме того, большинство пациентов с подтвержденными случаями СН в обеих группах в плацебо-контролируемых исследованиях имели СН в анамнезе. Вместе с неклиническими токсикологическими исследованиями, которые не указывают на прямое влияние ЭК на функцию миокарда, которое могло бы привести к появлению или ухудшению ранее

существовавшей СН [94], эти данные свидетельствуют: лечение ЭК вряд ли окажет какое-либо неблагоприятное влияние на частоту впервые возникшей СН. Возможно, что опосредованное ЭК снижение уровня Са может вызывать нестабильность гемодинамики и что быстрая или длительная гипокальциемия может потенциально снижать сократительную способность миокарда, особенно у пациентов с нарушенной функцией сердца; однако роль низкого уровня Са в сыворотке крови в развитии СН не установлена [94].

УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях удлинение интервала QT (500 мс), вторичного по отношению к гипокальциемии, наблюдалось у 4,8% пациентов, получавших ЭК, и у 1,9% испытуемых, принимавших плацебо. Случаи желудочковой аритмии возникали с анологичной частотой у пациентов, получавших ЭК или плацебо, не наблюдалось увеличения риска аритмий при более длительном воздействии ЭК. Результаты этого анализа согласуются с доклиническими данными исследований на собаках, свидетельствующими о том, что удлинение интервала QT, связанное с ЭК, является результатом снижения уровня Са в сыворотке крови, но не зависит напрямую от концентрации ЭК, таким образом, нет доказательств прямого влияния ЭК на реполяризацию сердца [94]. Следует иметь в виду, что удлинение интервала QT может возникать вторично по отношению к гипокальциемии, вызванной лекарственными средствами [68, 94].

Таким образом, тщательный мониторинг уровня Са необходим пациентам с такими факторами риска, как врожденный синдром удлиненного интервала QT, предыдущая история удлинения QT, семейный анамнез синдрома длительного интервала QT, внезапная сердечная смерть и другие медицинские условия (данные Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA). Кроме того, следует проявлять осторожность в контексте потенциальных взаимодействий между лекарственными средствами, которые могут предрасполагать к удлинению интервала QT, вытеснять ЭК из связывания альбумина и потенциально ухудшать гипокальциемию или гипогликемию при введении ЭК пациентам с сахарным диабетом с ВГПТ [76, 113].

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ

Хотя внутривенное введение обходит желудочно-кишечный тракт, ЭК лишь частично уменьшает желудочно-кишечные НЯ, наблюдаемые при применении ЦК. Желудочно-кишечные события (диарея, тошнота и рвота) зарегистрированы у 46,7% пациентов, получавших ЦК, и 37,8% получавших ЭК. Отмечено, что в реальной клинической практике нежелательные гастроинтестинальные эффекты на ЭК возникают значительно реже, чем в РКИ (3–4% против 10–12%), и несравнимо реже, чем на терапии ЦК (3–4 против 53%) [70, 71]. Эти эффекты, вероятно, обусловлены системной активацией CaSR, а не на уровне слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Тем не менее эти симптомы, как правило, мягкие по степени тяжести и улучшаются при снижении дозы ЭК или прерывании приема препарата [116].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичный гиперпаратиреоз является частым тяжелым осложнением продвинутых стадий ХБП. Его клинические последствия включают внескелетную кальцификацию, изменения костного метаболизма, увеличение риска переломов, а также сердечно-сосудистой и общей смертности. Цинакальцет — первый кальцимиметик, одобренный к клиническому применению, эффективно снижает уровень ПТГ и положительно влияет на биохимические показатели при МКН у пациентов с ВГПТ. В крупных, тщательно проведенных РКИ показано, что новый кальцимиметик второго поколения ЭК превосходит ЦК в отношении снижения уровней ПТГ, P, ФРФ-23, уменьшает ИМЛЖ у пациентов на ПГД.

Показано, что ЭК по сравнению с ЦК увеличивает частоту эпизодов бессимптомной гипокальциемии (эффект может быть более выражен в начале лечения). Возникновение в редких случаях клинических симптомов гипокальциемии контролируется снижением дозы препарата, применением сопутствующих методов лечения, таких как аналоги витамина D, пероральные ФСП на основе Ca и иногда повышение концентрации Ca в диализате. При введении ЭК может увеличиваться длительность электрокардиографического интервала QT. При назначении кальцимиметиков следует измерять концентрацию Ca в сыворотке крови перед началом и во время лечения, и практикующие врачи должны знать о потенциальных эффектах удлинения интервала QT.

Этелкальцитетид представляет собой перспективный терапевтический инструмент с точки зрения повышения эффективности контроля ПТГ, Ca, P, ФРФ-23, предупреждения сосудистой кальцификации, ГЛЖ, частоты переломов и ПТЭ с приемлемым уровнем безопасности и переносимости. Внутривенное введение ЭК в конце сеанса гемодиализа улучшает приверженность терапии, упрощает дозирование препарата, снижает количество принимаемых таблетированных препаратов.

Повышение приверженности и лучший контроль ВГПТ могут заложить основу для будущего крупного РКИ, чтобы продемонстрировать, что улучшенный контроль уровня ПТГ и минерального обмена с помощью ЭК приводит к доступным сердечно-сосудистым преимуществам, лучшему качеству жизни и могут помочь создать предпосылки к улучшению долгосрочных результатов у диализных пациентов с ВГПТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moe S., Drüeke T., Cunningham J. et al. Improving Global Outcomes (KDIGO): Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006; 69:1945–53.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group; KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* (2011). 2017; 7(1):1–59. <http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GI-Update.pdf>.
3. Arbor Research Collaborative for Health. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Practice Monitor. Accessed on January 23, 2020. <https://www.dopps.org/djpm>
4. Romagnani P., Remuzzi G., Glasscock R. et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17088. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88> PMID: 29168475
5. Wanner C., Amann K., Shoji T. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet.* 2016; 388(10041):276–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30508-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30508-6) PMID: 27226133
6. Hedgeman E., Lipworth L., Lowe K. et al. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol.* 2015;2015:184321.
7. Vervloet M.G. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. Changing Insights Form Changing Parameters? *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(3):385–389. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz113> Cunningham
8. Portillo M.R., Rodríguez-Ortiz M.E. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):79–95.
9. Isakova T., Wahl P., Vargas G.S. et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79(12):1370–78.
10. Muñoz-Castañeda J.R., Herencia C., Pendón-Ruiz de Mier M.V. et al. Differential regulation of renal Klotho and FGFR1 in normal and uremic rats. *FASEB J.* 2017;31(9):3858–67.
11. Canalejo R., Canalejo A., Martínez-Moreno J.M. et al. FGF23 Fails to Inhibit Uremic Parathyroid Glands. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1125–35.
12. Kawakami K., Takeshita A., Furushima K. et al. Persistent fibroblast growth factor 23 signalling in the parathyroid glands for secondary hyperparathyroidism in mice with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2017;7:40534.
13. Kan S., Zhang W., Mao J. et al. NF- κ B activation contributes to parathyroid cell proliferation in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2018;31(6):941–51.
14. Centeno P.P., Herberger A., Mun H.C. et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun.* 2019;10(1):4693. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12399-9>
15. Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature.* 2006;444(7120):770–74.
16. Fan Y., Liu W., Bi R. et al. Interrelated role of Klotho and calcium-sensing receptor in parathyroid hormone synthesis and parathyroid hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(16):E3749–58.
17. Sadowski S.M., Pustaszeri M., Brulhart-Meynet M.C. et al. Identification of Differential Transcriptional Patterns in Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2189–98.

18. Shilo V., Mor-Yosef Levi I., Abel R. et al. Let-7 and MicroRNA-148 Regulate Parathyroid Hormone Levels in Secondary Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2353–63.
19. Tanaka M., Komaba H., Fukagawa M. Emerging association between parathyroid hormone and anemia in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2018;22:242–45. Doi: 10.1111/1744-9987.12685.
20. Naylor K.L., Garg A.K., Zou G. et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10:646–53. Doi: 10.2215/CJN.06040614.
21. Tentori F., McCullough K., Kilpatrick R.D. et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014; 85:166–73. Doi: 10.1038/ki.2013.279.
22. Chandran M., Wong J. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: an endocrine and renal perspective. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23:391–99. Doi: 10.4103/ijem.IJEM_292_19.
23. Kestenbaum B., Katz R., de Boer L. et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1433–41. Doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.069.
24. Covic A., Kothawala P., Bernal M. et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24:1506–23.
25. Eknoyan G., Levin A., Levin N.W. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1–201.
26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice Guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 76 (Suppl 113): S1–130.
27. Tentori F., Fuller D.S., Port F.K. et al. The DOPPS practice monitor for US dialysis care: potential impact of recent guidelines and regulatory changes on management of mineral and bone disorder among US hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):851–54.
28. Aronoff G.R. Consider a step therapy approach for the treatment of hyperparathyroidism and mineral and bone disorder in patients on dialysis. *Nephrol News Issues*. 2019;33(07):20–3.
29. Tentori F., Wang M., Bieber B.A. et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:98–10.
30. Kalantar-Zadeh K., Kowale N., Regidor D.L. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70(4):771–80.
31. Young E.W., Albert J.M., Sahayathum S. et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67:1179–87.
32. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transpl*. 2011;26(6):1948–55. Doi: 10.1093/ndt/gfq219.
33. Naves-Diaz M., Passlick-Deetjen J., Guisburg A. et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transpl*. 2011; 26(6):1938–47. Doi: 10.1093/ndt/gfq304.
34. Fernandez-Martin J.L., Martinez-Cambor P., Dionisi M.P. et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transpl*. 2015;30(9):1542–51. Doi: 10.1093/ndt/gfv099.
35. Zhou X., Guo Y., Liu Y. The optimal range of serum intact parathyroid hormone for a lower risk of mortality in the incident hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2021;43(1):599–605. Doi:10.1080/0886022X.2021.1903927.
36. Ketteler M., Block G.A., Evenepoel P. et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017;92(1):26–36.
37. Asada S., Yokoyama K., Miyakoshi C. et al. Relationship between serum calcium or phosphate levels and mortality stratified by parathyroid hormone level: an analysis from the MBD-SD study. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(7):630–37.
38. Kato C., Fujii N., Miyakoshi C. et al. Changes in 3-month mineral and bone disorder patterns were associated with all-cause mortality in prevalent hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1):432. Doi: 10.1186/s12882-020-02088-x.
39. Tabibzadeh N., Karaboyas A., Robinson B.M. et al. The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(1):169–69.
40. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993;366(6455):575–80.
41. Cunningham J., Locatelli F., Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913–21. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040710> PMID: 21454719
42. Lopez L., Aguilera-Tejero E., Mendoza F.J. et al. Calcimimetic R-568 Decreases Extravascular Calcifications in Uremic Rats Treated with Calcitriol. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(3):795–804.
43. Lopez L., Mendoza F.J., Guerrero E. et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraneous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 96(6):F1376–85.
44. Goodman W.G., Quarles L.D. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int*. 2008;74(3):276–88. <https://doi.org/10.1038/ki.5002287> PMID: 17568787
45. Levin A., Bakris G.L., 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. <https://doi.org/10.1038/ki.5002009> PMID: 17081124
46. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L.M. et al. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1516–25.
47. Lindberg J.S., Cullen B., Wong G. et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(3): 800–7.
48. Zitt E., Fouque D., Jacobson S.H. et al. Serum phosphorus reduction in dialysis patients treated with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism results mainly from parathyroid hormone reduction. *Clin Kidney J*. 2013;6(7):287–94.
49. Li D., Shan L., Zhou H. et al. The efficacy of cinacalcet combined with conventional therapy on bone and mineral metabolism in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;43(1):68–77.
50. Zhang Q., Li M., You L. et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(10):e48070.
51. Raggi P., Chertow G.M., Torres P.U. et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(4):1327–39.
52. Ureña-Torres P.A., Floege J., Hawley C.M. et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol*

- Dial Transplant. 2013;28(1):146–152.
53. Bellasi A., Reiner M., Petavy F. et al. Presence of valvular calcification predicts the response to cinacalcet: data from the ADVANCE study. *J Heart Valve Dis.* 2013; 22:391–99.
 54. EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2482–94.
 55. Parfrey P.S., Drueke T.B., Block G.A. et al. The Effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:791–99.
 56. Pasch A., Block G.A., Bachtler M. et al. Blood calcification propensity, cardiovascular events, and survival in patients receiving hemodialysis in the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:315–22.
 57. Floege J., Kubo Y., Floege A. et al. The Effect of cinacalcet on calcific uremic arteriolopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:800–807.
 58. Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3:e001363.
 59. Moe S.M., Chertow G.M., Parfrey P.S. et al.: Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation.* 2015;132(1):27–39.
 60. Tsuruta Y., Okano K., Kikuchi K. et al. Effects of cinacalcet on bone mineral density and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(1):120–26.
 61. Parfrey P.S., Chertow G.M., Block G.A. et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4834–44.
 62. Díaz-Tocados J.M., Rodríguez-Ortiz M.E., Almadén Y. et al. Calcimimetics maintain bone turnover in uremic rats despite the concomitant decrease in parathyroid hormone concentration. *Kidney Int.* 2019; 95(5):1064–78.
 63. Zitt E., Rix M., Torres P.U. et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(6):1956–61.
 64. Edson K.Z., Wu B.M., Iyer A. et al. Determination of etelcalcetide biotransformation and hemodialysis kinetics to guide the timing of its dosing. *Kidney Int.* 2016;1(1):24–33.
 65. Wu L., Melhem M., Subramanian R., Wu B. Drug disposition model of radiolabeled etelcalcetide in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2017;44(1):43–53.
 66. Martin K.J., Bell G., Pickthorn K. et al. Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and PTHrP levels in healthy male subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):385–92.
 67. Martin K.J., Pickthorn K., Huang S. et al. AMG 416 (velcalcetide) is a novel peptide for the treatment of secondary hyperparathyroidism in a single-dose study in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85(1):191–97.
 68. Subramanian R., Zhu X., Hock B. et al. Pharmacokinetics, biotransformation, and excretion of [¹⁴C] etelcalcetide (AMG 416) following a single microtracer intravenous dose in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(2):179–92. PMID:27517676
 69. Subramanian R., Zhu X., Kerr S.J. et al. Nonclinical pharmacokinetics disposition, and drug-drug interaction potential of a novel D-amino acid peptide agonist of the calcium sensing receptor AMG 416 (etelcalcetide). *Drug Metab Dispos.* 2016;44(8):1319–31. PMID:26895981
 70. Block G.A., Bushinsky D.A., Cheng S. et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(2):156–64. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19468> PMID: 28097356
 71. Block G.A., Bushinsky D.A., Cunningham J. et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA.* 2017;317(2):146–55. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19456> PMID: 28097355
 72. Fukagawa M., Yokoyama K., Shigematsu T. et al. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(10):1723–30.
 73. Block G.A., Chertow G.M. Dosing of etelcalcetide vs cinacalcet for secondary hyperparathyroidism-reply. *JAMA.* 2017;317:2132–33.
 74. Palmer S.C., Mavridis D., Johnson D.W. et al. Comparative effectiveness of calcimimetic agents for secondary hyperparathyroidism in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2020; 76(3):321–30. Doi: 10.1053/j.ajkd.2020.02.439.
 75. Shigematsu T., Fukagawa M., Yokoyama K. et al.: Long-term effects of etelcalcetide as intravenous calcimimetic therapy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(2):426–36.
 76. Russo D., Tripepi R., Malberti F. et al. Etelcalcetide in Patients on Hemodialysis with Severe Secondary Hyperparathyroidism. Multicenter Study in “Real Life”. *J Clin Med.* 2019;8(7):1066.
 77. Cunningham J., Block G.A., Chertow G.M. et al.: Etelcalcetide Is Effective at All Levels of Severity of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2019; 4(7): 987–94.
 78. Xipell M., Montagud-Marrahi E., Rubio M.V. et al. Improved control of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients switching from Oral Cinacalcet to intravenous Etelcalcetide, especially in nonadherent patients. *Blood Purif.* 2019;48(2):106–14.
 79. Arenas M.D., Rodelo-Haad C., de Mier M.V.P., Rodriguez M. Control of hyperparathyroidism with the intravenous calcimimetic etelcalcetide in dialysis patients adherent and non-adherent to oral calcimimetics. *Clin Kidney J.* 2020; 14: 840–46. Doi:10.1093/ckj/sfaa005.
 80. Stephens J.M., Fox K.M., Desai P. Calcimimetic use in US hemodialysis facilities in first 2 years after the launch of etelcalcetide: A descriptive analysis of real-world clinical practice and outcomes. *Hemodialysis International.* 2021;1–12. Wiley on line library.com/journal/hdi Doi: 10.1111/hdi.12996.
 81. Kurokawa Y., Kaida Y., Hazama T. et al. Effect of switching from cinacalcet to etelcalcetide on secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis: an ESCORT trial. *Ren Replace Ther.* 2020;6(1):64.
 82. Rottembourg J., Ureña-Torres P., Toledano D. et al. Factors associated with parathyroid hormone control in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet in real-world clinical practice: Mimosa study. *Clin Kidney J.* 2019;12:871–79.
 83. Karaboyas A., Muenz D., Fuller D.S. et al. Etelcalcetide Utilization, Dosing Titration, and Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disease (CKD-MBD) Marker Responses in US Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* XX (XX):1–12. Published online July 14, 2021. Doi: 10.1053/j.ajkd.2021.05.020.
 84. Bushinsky D.A., Chertow G.M., Cheng S. et al. One-year safety and efficacy of intravenous etelcalcetide in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;1–10.
 85. Parsabiv (etelcalcetide) injection, for intravenous use [package insert]. KAI Pharmaceuticals Inc./Amgen; 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208325Orig1s000Lb1ed1.pdf
 86. Shigematsu T., Fukagawa M., Yokoyama K. et al. Effects of the Intravenous

- Calcimimetic Etelcalcetide on Bone Turnover and Serum Fibroblast Growth Factor 23: Post Hoc Analysis of an Open-label Study. *Clin Ther.* 2018;40(12):2099–111.
87. Bell G., Huang S., Martin K.J., Block G.A. A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):943–52.
 88. Wolf M., Block G.A., Chertow G.M. et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis. *Clinical Kidney Journal* 2020, 13 (1):75–84. Doi: 10.1093/ckj/sfz034.
 89. Dörr K., Kammer M., Reindl-Schwaighofer R. et al. Randomized Trial of Etelcalcetide for Cardiac Hypertrophy in Hemodialysis. *Circ Res.* 2021;128(11):1616–25.
 90. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318556.
 91. Yu L., Tomlinson J.E., Alexander S.T. et al. Etelcalcetide, a novel calcimimetic, prevents vascular calcification in a rat model of renal insufficiency with secondary hyperparathyroidism. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(6):641–53.
 92. Behets G.J., Spasovski G., Sterling L.R. et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015;87(4):846–56. PMID:25337774
 93. Moe S.M., Abdalla S., Chertow G.M. et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(6):1466–75. PMID:25505257
 94. Rottembourg J., Ure-na-Torres P., Toledano D. et al. Factors associated with parathyroid hormone control in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet in real-world clinical practice: Mimosa study. *Clinical Kidney Journal*, 2019, 1–9. Doi: 10.1093/ckj/sfz021.
 95. Fielden M.R., Dean C. Jr, Black K. et al. Nonclinical safety profile of etelcalcetide, a novel peptide calcimimetic for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Int J Toxicol.* 2016; 35(3):294–308. PMID:26941242.
 96. Amgen Inc. Swiss summary of the risk management plan (RMP) for Parsabiv (etelcalcetide), Zug, Switzerland. 2017 [cited 2018 February 22]. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/.../WC500217125.pdf.
 97. De Geest S, Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2003;2(4):323. Doi: 10.1016/S1474-5151(03)00091-4.
 98. Fuller D.S., Hallett D., Druzynski P.J. et al. Predictors of cinacalcet discontinuation and reinitiation in hemodialysis patients: results from 7 European countries. *BMC Nephrol.* 2019;20:169.
 99. Kilpatrick R.D., Newsome B.B., Zaun D. et al. Evaluating real-world use of cinacalcet and biochemical response to therapy in U.S. hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2013;37:389–98.
 100. Reams B.D., Druzynski P.J., Do T.P. et al. Dynamics of cinacalcet use and biochemical control in hemodialysis patients: a retrospective new-user cohort design. *BMC Nephrol.* 2015;16:175.
 101. Gincherman Y., Moloney K., McKee C., Coyne D.W. Assessment of adherence to cinacalcet by prescription refill rates in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2010;14(1):68–72.
 102. Lee A., Song X., Khan I. et al. Association of cinacalcet adherence and costs in patients on dialysis. *J Med Econ.* 2011;14(6):798–804.
 103. Park H., Rascati K.L., Lawson K.A. et al. Adherence and persistence to prescribed medication therapy among Medicare part D beneficiaries on dialysis: comparisons of benefit type and benefit phase. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(8):862–76.
 104. Chiu Y.W., Teitelbaum I., Misra M. et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6): 1089–1096.
 105. Burnier M., Pruijm M., Wuerzner G. et al. Drug adherence in chronic kidney diseases and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:39–44.
 106. Friedl C., Zitt E. Role of etelcalcetide in the management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a review on current data and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1589–98
 107. Roggeri A., Conte F., Rossi C. et al. Cinacalcet adherence in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism in Lombardy Region: clinical implications and costs. *Drugs Context.* 2020;9:2020-2021-1.
 108. Cunningham J., Danese M., Olson K. et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68(4):1793–800. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00596.x> PMID: 16164656
 109. van der Plas W.Y., Dulfer R.R., Engelsman A.F. et al. Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(11):1902–1908.
 110. Ghimire S., Castellino R.L., Lioufas N.M. et al. Nonadherence to medication therapy in haemodialysis patients: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144119.
 111. Ge Y., Yang G., Wang N. et al. Bone metabolism markers and hungry bone syndrome after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol.* 2019; 51(1):1443–49.
 112. Ivarsson K.M., Akaberi S., Isaksson E. et al. Cardiovascular and cerebrovascular events after Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy. *World J Surg.* 2019;43(8):1981–88.
 113. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2482–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205624> PMID: 23121374
 114. Block G.A., Chertow G.M., Sullivan J.T. et al. An integrated analysis of safety and tolerability of etelcalcetide in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *PLoS ONE.* 2019;14(3): e0213774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213774>
 115. Block G.A., Martin K.J., de Francisco A.L. et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004; 350(15):1516–25.
 116. Floege J., Tsirtsonis K., Iles J. et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int.* 2018 Mar 7; Epub.
 117. Middleton J.P., Wolf M. Second chances to improve ESRD outcomes with a second-generation calcimimetic. *JAMA.* 2017;317:139–41.

Поступила 21.02.2022

Принята в печать 26.02.2022

Received 21.02.2022

Accepted 26.02.2022

Информация об авторе:

Волгина Галина Владимировна – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ. Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская 20, корп. 1, Российская Федерация; e-mail: volginagv@mail.ru

Information about the author:

Volgina Galina Vladimirovna – Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Delegatskaya st. 20/1, Moscow, Russian Federation; e-mail: volginagv@mail.ru

© Коллектив авторов, 2022

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ПЕРЕГРУЗКЕ ЖЕЛЕЗОМ: ВОЗМОЖНОСТИ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

З.Д. МИХАЙЛОВА, М.Д. МАТВЕЕВ

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород, Россия

При гемохроматозе чаще поражаются печень, поджелудочная железа и другие эндокринные органы, сердце, суставы и значительно реже — почки. Гемохроматоз сердца может протекать бессимптомно или под маской ишемической болезни сердца, кардиомиопатии, приводя к развитию хронической сердечной недостаточности. Гемохроматоз почек служит причиной развития хронической болезни почек, реже — гломерулонефрита и острого повреждения почек.

Ключевые слова: гемохроматоз, сердце, почки, кардиоренальный синдром, хелаторы железа

Вклад авторов: З.Д. Михайлова — концепция и дизайн. З.Д. Михайлова, М.Д. Матвеев — сбор и обработка материала. З.Д. Михайлова, М.Д. Матвеев — написание текста. З.Д. Михайлова — редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Михайлова З.Д., Матвеев М.Д. Кардиоренальный синдром при перегрузке железом: возможности нефропротекции. Клиническая нефрология. 2022; 1: 88–93

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.88-93>

© Team of authors, 2022

CARDIORENAL SYNDROME WITH IRON OVERLOAD: POSSIBILITIES OF NEPHROPROTECTION

Z.D. MIKHAILOVA, M.D. MATVEEV

MUNICIPAL CLINICAL HOSPITAL № 38, NIZHNY NOVGOROD, RUSSIA

The liver, pancreas and other endocrine organs, heart, joints are more often affected by hemochromatosis, the kidneys are affected much less frequently. Hemochromatosis of the heart can be asymptomatic or under the guise of coronary heart disease, cardiomyopathy, leading to the development of chronic heart failure. Renal hemochromatosis is the cause of chronic kidney disease, less commonly glomerulonephritis and acute kidney injury.

KEY WORDS: hemochromatosis, heart, kidneys, cardiorenal syndrome, iron chelators

Authors' contributions:

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Mikhailova Z.D., Matveev M.D. Cardiorenal syndrome with iron overload: possibilities of nephroprotection. Clinical Nephrology. 2022; 1: 88–93

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.88-93>

ВВЕДЕНИЕ

В 2008 г. была предложена первая классификация кардио-ренальных синдромов (КРС) с выделением пяти типов: I тип — острый КРС (острый коронарный синдром, или острая сердечная недостаточность — ОСН, приводящие к острому повреждению почек — ОПП), II тип — хронический КРС (хроническая сердечная недостаточность — ХСН, приводящая к хронической болезни почек — ХБП), III тип — острый ренокардиальный синдром (ОПП, приводящее к ОСН), IV тип — хронический ренокардиальный синдром (ХБП, приводящая к ХСН), V тип — вторичный КРС. Для каждого из них характерен свой патогенез [1].

В 2021 г. Y. Zhang et al. опубликовали новую классификацию КРС с выделением шести типов [2]. Вторичный КРС разделен на острый (V тип) и хронический (VI тип). При V типе КРС острое системное заболевание (сепсис, острая интоксикация) приводит к ОСН и ОПП. При VI типе КРС хронический системный процесс (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, амилоидоз, цирроз печени, системная красная волчанка и др.) приводит к ХСН и ХБП.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), воспаление, окислительный стресс и дисфункция эндотелия сосудов при VI типе вторичного КРС приводят к

формированию фиброза, связанного с повреждением тканей. Фиброз рассматривается в первую очередь как защитный механизм компенсации внешнего повреждения системных состояний, но в конечном итоге он вызывает дилатацию полостей сердца и ХСН, потерю нефронов и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а именно КРС VI типа [2]. VI тип вторичного КРС может быть следствием гемохроматоза.

ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз (МКБ 10: E83.1) — состояние, характеризующееся избыточным накоплением железа в органах и тканях, что сопровождается нарушениями структуры и функций печени, сердца, поджелудочной железы и других органов эндокринной системы, почек [3]. Распространенность наследственного гемохроматоза (НГ) варьируется от 1:250 до 1:3300. Гомозиготная мутация гена HFE (ген, кодирующий структуру белка HFE 1-го типа) регистрируется в 10 раз чаще (у 1 из 500 обследованных), чем число клинически верифицированных случаев НГ (1:5000). Таким образом, зачастую заболевание диагностируют поздно — на стадии необратимого поражения внутренних органов (цирроз печени, сахарный диабет, дилатационная кардиомиопатия — КМП, почечная недостаточность) [3–4].

Перегрузка железом, вызывающая гемохроматоз, может происходить различными способами: массивное пероральное потребление железа, повышенная абсорбция железа при нормальном его потреблении [3]. Длительное парентеральное введение железа или переливание эритроцитарной массы пациентам при хронической анемии также могут приводить к перегрузке железом. Отложение железа в тканях становится значимым при переливании более 40 единиц гемотрансфузий [3–4].

По A. Andrew et al. (2000), выделяют первичный (наследственный) и вторичный (приобретенный) гемохроматоз [3–7]. Вторичная перегрузка железом (вторичные гемохроматозы — ВГ и гемосидерозы): анемии, сопровождаемые перегрузкой железом (связанные с массивным неэффективным эритропоэзом, рефрактерные гипопластические анемии, например, при ХБП); заболевания, протекающие с умеренной перегрузкой железом (хронические болезни печени, врожденная атрансферринемия, поздняя кожная порфирия; местная перегрузка железом: легочная — идиопатический легочный сидероз, почечная — пароксизмальная ночная гемоглобинурия, серповидно-клеточная анемия, состояния типа «гемолитическая почка», синоним гиперферритинемии с катарактой глаз), другие виды перегрузки железом; ацерулоплазмения.

Диагностируют гемохроматоз с использованием уровней таких лабораторных показателей, как сывороточное железо, ферритин (более 1000 мкг/л в отсутствие воспалительного, деструктивного и опухолевого процесса, см. таблицу), трансферрин и общая железосвязывающая способность, коэффициент насыщения трансферрина железом (более 60%), повышенная экскреция железа с мочой и морфологические критерии (число сидеробластов в костном мозге, отложение гемосидерина в тканях, содержание железа в печени) [3–4].

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА ПРИ ПЕРЕГРУЗКЕ ЖЕЛЕЗОМ

Частота поражения сердца, по данным авторов, вариабельна и зависит от вида гемохроматоза (первичный или вторичный) с большей частотой при НГ: от 0,9–3,1% [8–9] до 20–30% и более [10]. Пациенты мужского пола и больные с повышенным уровнем ферритина в сыворотке подвержены более высокому риску ХСН (10,2%) и нарушений ритма сердца (6,9%), преждевременной смерти [11]. НГ может протекать под «маской» ишемической болезни сердца или КМП. Последняя при гемохроматозе может приводить к развитию ХСН, но чаще имеет малосимптомное течение [11].

Клинические проявления перегрузки железом включают симптомы поражения сердца: экстрасистолию, фибрилляцию предсердий и другие нарушения ритма и проводимости, синдром слабости синусового узла, диастолическую и систолическую дисфункцию как проявление токсической КМП (чаще рестриктивной, реже дилатационной), внезапную сердечную смерть, легочную гипертензию, вальвулопатию, перикардит, некомпактный миокард (НМ) [3, 11–12].

Первоначально пациенты могут отмечать одышку при физической нагрузке из-за диастолической дисфункции, приводящей к ограничительной гемодинамике и повышенному давлению наполнения, с более поздними проявлениями систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8]. Пациентов беспокоят тахикардия, одышка; нарушения ритма сердца и проводимости [12].

Для диагностики поражения миокарда при гемохроматозе необходимы электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ и эхокардиография (ЭхоКГ) [3, 10–13]. Также в настоящее время особый интерес представляют такие ЭхоКГ-критерии, как продольная деформация миокарда, миокардиальная работа. Уровни натрийуретического пептида позволяют судить о наличии ХСН на фоне поражения сердца перегрузкой железом.

Для подтверждения перегрузки железом миокарда выполняют магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с использованием методики T2-релаксометрии, что позволяет выявлять накопления железа на доклинической стадии и дает возможность количественно оценить перегрузку сердца железом [3, 13]. В исследовании A. Pepe et al. показано, что у пациентов со временем релаксации T2 менее 10 мс риск развития застойной сердечной недостаточности был высоким и они нуждались в хелаторной терапии [14].

A. Piga et al. провели исследование, посвященное вопросам ремоделирования миокарда у пациентов с β -талассемией и перегрузкой железом. По данным МРТ сердца были выявлены признаки НМЛЖ у 18 из 135 пациентов с использованием критериев Petersen. Авторы предполагают, что неэффективный эритропоэз и хроническая анемия/гемолиз вызывают развитие окислительного и воспалительного стресса, что в свою очередь приводит к ремоделированию миокарда и трансформации из компактной мускулатуры в губчатый миокард — приобретенный вариант НМЛЖ [15].

В исследовании E. Chiodi et al. проведен сравнительный анализ данных МРТ пациентов с гемохроматозом и вторичным НМ с результатами визуализации пациентов с НМЛЖ [16] с целью выявления лучшего критерия диагностики НМЛЖ из имеющихся: модифицированный критерий Petersen, критерий Jasquier и критерий Grothoff. Авторы рекомендуют с целью дифференциальной диагностики НМЛЖ использовать критерий Grothoff [16].

У пациентов с вторичным гемохроматозом (ВГ) сердца отмечается ремоделирование миокарда по типу НМЛЖ, генез которого с большой долей вероятности носит вторичный характер. С целью подтверждения данной гипотезы могут быть актуальными проведение проспективного наблюдения (МРТ сердца), а также семейный скрининг и молекулярно-генетическое исследование [13]. Дисбаланс метаболизма железа и окислительный стресс служат фактором риска развития гипертрофии сердца, сердечной аритмии. Кроме того, перегрузка железом рассматривается как основной механизм гибели клеток, называемый ферроптозом, который приводит к повреждению тканей. Измененный гомеостаз железа допускает неконтролируемое поступление и отложение железа в различных органах, включая сердце, и приводит к прогрессирующему повреждению с тяжелой недостаточностью пораженных органов. В экспериментальной работе исследователи предположили развитие сердечных аритмий за счет продукции активных форм кислорода, деполяризации митохондриальной мембраны и нарушения цитозольной динамики ионов кальция [17–19].

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПЕРЕГРУЗКЕ ЖЕЛЕЗОМ

В настоящее время хорошо изученных данных о поражении почек при гемохроматозе недостаточно. Однако достоверно

известно, что ось гепсидин–ферропортин почек контролирует реабсорбцию железа и определяет восприимчивость почек к перегрузке железом [20]. Так, в экспериментальной работе G. Mohammad et al. показана регуляция гепсидином ферропортин-опосредованной реабсорбции железа в различных условиях (нормальные физиологические условия, перегрузка железом — 200 мг и 5000 ppm, внутрь в течение 3 месяцев, при гемохроматозе). Получены данные о различной локализации ферропортина в почках: у нокаутированных мышей — в цитоплазме и базолатеральной мембране почечных канальцев, у мышей «дикого» типа — в цитоплазме и апикальной мембране. Исследователи из Оксфордского и Кембриджского университетов продемонстрировали, что при утрате этой регуляции при гемохроматозе происходит перегрузка железом печени и защита почек. Подавление реабсорбции железа сопряжено с повышением его содержания в почках. Торможение реабсорбции железа повышенным гепсидином при хроническом воспалении усиливает дефицит железа, а его инфузия ведет к перегрузке железом почек [20].

Чем опасна перегрузка железом? Увеличение пула железа III может служить катализатором образования свободных радикалов и инициатором оксидативного стресса. С целью компенсации в организме предусмотрены естественные антиоксиданты — хелаторы железа III, к которым относятся мочевая кислота, церулоплазмин, супероксиддисмутаза, ферритин, трансферрин [21].

S.A.T. Alenezi et al. изучали гиперурикемию как маркер перегрузки железом у 117 пациентов Саудовской Аравии. Из исследования исключили лиц с повышенным уровнем С-реактивного белка. Выявлена положительная корреляция между уровнем мочевой кислоты и содержанием сывороточного железа ($r=0,52$), ферритина ($r=0,46$), трансферрина ($r=0,23$), насыщением трансферрина железом ($r=0,56$). Таким образом, ураты могут снижать катализируемый железом окислительный стресс, действуя как хелатор ионов металлов. Повышенные уровни мочевой кислоты в сыворотке связаны с повышенными уровнями ферритина в сыворотке, что может служить переменной стратификации риска наличия перегрузки железом [22].

Исследователи из США и Санкт-Петербурга изучали в экспериментальной работе на модели сахарного диабета 1 и 2 типов возможность влияния железа на уровень ренина в сыворотке и почках. У мышей с HFE выявлено содержание железа в эпителиальных клетках капсулы Боумена, проксимальных канальцах и собирательных трубчатках, а также повышение уровня ренина как в плазме, так и в ткани почек. Диета с низким содержанием железа и хелаторы железа замедляли прогрессирование диабетической нефропатии [23]. При НГ может развиваться метаболическая нефропатия [24].

При местной перегрузке железом в практике интерниста может быть диагностирован синдром Гудпасчера (идио-

ТАБЛИЦА Основные состояния гиперферритинемии, сопровождаемые или нет перегрузкой железом [4]

Параметры	Причины
Гиперферритинемия без перегрузки железом	Общие причины
	Клеточное повреждение
	Метаболический синдром и ожирение
	Инсулинорезистентность/сахарный диабет
	Чрезмерное употребление алкоголя
	Воспалительные инфекционные процессы (септический шок, COVID-19)
	Злокачественные новообразования
	Редкие причины
	Доброкачественная гиперферритинемия
	Иммуноопосредованные синдромы (первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром Стилла у взрослых)
Гиперферритинемия с перегрузкой или без перегрузки железом	Болезнь Гоше
	Общие причины
Гиперферритинемия с перегрузкой железом	Хронические заболевания печени (цирроз, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, вирусный гепатит, поздняя кожная порфирия)
	Общие причины
	HFE-гемохроматоз
	Синдром дисметаболической перегрузки железом
	Железонагруженные анемии (врожденные или приобретенные)
	Ятрогенная перегрузка железом
	Африканская перегрузка железом
	Редкие причины
	Наследственные гемохроматоз без HFE
	Ферропортиновая болезнь
	Ацерулоплазминемия/гипоцерулоплазминемия
	Атрансферринемия/гипотрансферринемия

патический гемосидероз легких с пролиферативным или мембранозным гломерулонефритом) [25–26]. Страдают преимущественно молодые мужчины. Кризовое течение (спонтанно или на фоне ОРВИ), поражение легких, гемолитическая анемия (отрицательная прямая проба Кумбса), в моче — гематурия, протеинурия, цилиндрурия; азотемия. В крови определяют антитела к базальной мембране альвеол и почечных клубочков. При биопсии почек наблюдается картина быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Патогномоничным диагностическим признаком служит обнаружение гемосидерина в моче [25]. Рано развивается ХБП. Лечение: глюкокортикостероиды, трансфузии эритроцитарной массы, после массивных кровоизлияний — дефероксамин, цитостатики; лечение гломерулонефрита, трансплантация почек при терминальной почечной недостаточности [25–26].

Также известно, что при перегрузке железом может усугубляться течение ХБП [27]. I. Ashankyty et al. изучали связь наличия мутации гена HFE (C282Y, S65C, H63D) как фактора риска ХБП у 5 мужчин в возрасте 46–62 лет. У 2 из 5 пациентов выявлена гетерозиготная мутация H63D в гене HFE. Авторы исследования полагают, что перегрузка железом, опосредованная генетическим гемохроматозом, может способствовать развитию ХБП. Хотя НГ, приводящий к накоплению железа в почках, встречается редко, его отложение в таких органах, как селезенка, печень, сердце, приводит к сильному нарушению функций этих органов [27].

Гиперферритинемия при ХБП у пациентов на гемодиализе частично служит результатом системного воспаления, уровни ферритина коррелируют с его тяжестью [4].

Гемохроматоз редко встречается у реципиентов почечного трансплантата. Описан гемохроматоз, верифицированный по высокому уровню ферритина (до операции — 2115 нг/мл, на фоне введения препаратов железа и стимуляторов эритропоэза; через полтора года после трансплантации — 9468 нг/мл), у пациента 37 лет после трансплантации почки от умершего донора. При генетическом исследовании выявлена гетерозиготность HFE C282Y. Наблюдались такие симптомы гемохроматоза, как гиперпигментация кожи, повышение активности аминотрансфераз, нарушение толерантности к глюкозе и сердечная недостаточность. После лечения (36 процедур флеботомии) функция трансплантата значительно улучшилась, большинство симптомов гемохроматоза исчезло, а уровень ферритина в сыворотке значительно снизился (до 1921 нг/мл). По данным авторов, гемохроматоз может возникать у гетерозиготных пациентов с HFE после трансплантации почки. Введение железа, инфекции, тип иммуносупрессии и нарушение функции печени следует рассматривать как потенциальные триггеры гемохроматоза у пациентов этой группы [28].

Диагностика поражения почек [3]: уровень креатинина, мочевины, расчет СКФ, позволяет судить о степени ХБП, наличии ОПП. Цистатин С и мочевая кислота также позволяют оценить функцию почек. Визуализирующие методики: УЗИ, МРТ. Биопсия почки.

Диагностика КРС 6-го типа: маркеры повреждения сердца и почек (BNP, креатинин, Cys C, Gal-3, NGAL, ST-2, кардиотрофин-1), стрейн (продольная деформация по данным эхокардиографии), биопсия почки [2].

Причиной гибели при гемохроматозе могут быть печеночная или диабетическая комы, сердечная недостаточность,

«шоковая почка» (ОПП), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе [24].

ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОХРОМАТОЗА И ВТОРИЧНОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

При гемохроматозе рекомендуют диету с ограничением продуктов, содержащих большие количества железа; проводят флеботомию; назначают хелаторы железа (обязательно при уровне ферритина в сыворотке крови более 2000 нг/мл) [3].

В Российской Федерации зарегистрирован деферозин — пероральный хелатор железа с периодом полувыведения 8–16 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Клинические исследования показали, что деферазин способен контролировать токсичный пул лабильного железа плазмы и удалять отложения железа из тканей печени и сердца [3].

Назначение хелаторной терапии деферазинком показано в следующих клинических ситуациях: наличие доказанной перегрузки железом у трансфузионно-зависимых больных и у пациентов с гемобластомами или миелодиспластическим синдромом, ожидающих проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток [3].

Хелатирующую терапию рекомендуется назначать при анемии 2–3-й степени, выраженной гипотонии, гиподальбуинемии, ХСН, значении T2 < 10 мс (по данным МРТ сердца). Цель лечения — достижение уровня насыщения трансферрина железом < 50% [3, 8, 10–11, 13, 29]. Лечение может быть временно прервано, когда содержание ферритина сыворотки стабильно менее 500 мкг/л [3].

Однако у хелаторной терапии есть и побочные эффекты [30], в т.ч. со стороны почек: повышение уровня креатинина, протеинурия, почечная тубулопатия (синдром Фанкони), отеки, ОПП. Легкое непрогрессирующее повышение уровня креатинина в сыворотке, в основном в пределах референсных значений, наблюдалось почти у 34% пациентов. Данный побочный эффект зависит от дозы препарата, часто разрешается спонтанно и иногда может уменьшаться при снижении дозы [30]. С целью контроля безопасности хелаторной терапии рекомендуют определять уровень креатинина до начала терапии и далее ежемесячно, содержание белка в моче (общий анализ мочи) — ежемесячно [3].

Кроме того, для лечения пациентов с КРС 6-го типа в настоящее время рекомендованы ингибиторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина), антагонисты минералокортикоидных рецепторов ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [2, 11], доказавшие кардиопротективное и нефропротективное действия. Миметики гепсидина, ингибиторы ферропортина могут снижать реабсорбцию железа и повышать его содержание в почках [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НГ является орфанным заболеванием, которое врачи-клиницисты диагностируют порой не на ранних стадиях. Различные «маски» данного заболевания кроются за другими, более хорошо изученными заболеваниями. Однако необходимость знания данной патологии

заключается в том, что это заболевание можно и нужно выявлять на ранних сроках, чтобы оно не приводило

к терминальным стадиям сердечной и почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Смирнов А.В., Доброурагов В.А., Рузичев А.И., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М., 2015. 488 с. [A.V. Smirnov, V.A. Dobrouragov, A.Sh. Ruzichev, I.G. Kayukov. Acute kidney injury. M., 2015. 488 p. (in Russ.).]
2. Zhang Y., Jiang Y., Yang W., et al. Chronic Secondary Cardiorenal Syndrome: The Sixth Innovative Subtype. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:639959. Doi: 10.3389/fcvm.2021.639959.
3. Перегрузка железом: диагностика и лечение. Национальные клинические рекомендации. 2018. 14 с. [Iron overload: diagnosis and treatment. National Clinical Guidelines, 2018. 14 p. (in Russ.).]
4. Sandnes M., Ulvik R.J., Vorland M., Reikvam H. Hyperferritinemia – A Clinical Overview. *J. Clin. Med.* 2021;10(9):2008. Doi: 10.3390/jcm10092008.
5. Еремича Е.Ю. Гемохроматоз. *Практич. медицина.* 2015;7(92):40–4. ID: 34191910 [Eremicha E.Yu. Hemochromatosis. *Praktich. Med.* 2015;7(92):40–4. ID: 34191910 (in Russ.).]
6. Волюшина Н.Б., Осипенко М.Ф., Литвинова Н.В., Волюшин А.Н. Гемохроматоз – современное состояние проблемы. *Тер. архив.* 2018;3(90):107–12. Doi: 10.26442/terarkh2018903107-112. [Voloshina N.B., Osipenko M.F., Litvinova N.V., Voloshin A.N. Hemochromatosis – the current state of the problem. *Ter. Arkh.* 2018;3(90):107–12. Doi: 10.26442/terarkh2018903107-112 (in Russ.).]
7. Girelli D., Bisti F., Brissot P., et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood.* 2021;blood.2021011338. Doi: 10.1182/blood.2021011338.
8. Kowdley K.V., Brown K.E., Ahn J., Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2019;114(8):1202–18. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000315.
9. Bardou-Jacquet E., Morcet J., Manes G., et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J. Hepatol.* 2015;62(3):682–89. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.025.
10. Клиристка П.Л., Максимов Е.В. Клинические практические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом. *Крымский терапевтический журнал.* 2012;2:41–6. УДК: 616-083.829.1-07-08. [Kliritskaya P.L., Maksimov E.V. Clinical practice guidelines for the management of patients with hemochromatosis. *Krymsk. Ter. J.* 2012;2:41–6. UDK: 616-083.829.1-07-08 (in Russ.).]
11. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М., 2019. 800 с. [Cardiology. National leadership. Ed. E.V. Shlyakhto. 2nd ed., revised and additional M., 2019. 800 p. (in Russ.).]
12. Феоктистова Е.В., Сметанина Н.С., Делягин В.М., Дубровин М.М. Состояние сердца при синдроме перегрузки железом. *Практич. медицина.* 2012;6(75):59–60. ID: 20868957. [Feoktistova E.V., Smetanina N.S., Delyagin V.M., Dubrovin M.M. Heart condition in iron overload syndrome. *Praktich. Med.* 2012;6(75):59–60. ID: 20868957 (in Russ.).]
13. Меришина Е.А., Куликова О.В., Мясников Р.П. и др. Некомпактный миокард у пациентов с гемохроматозом: феномен или кардиопатия? Роль магнитно-резонансной томографии и молекулярногенетических методов исследования в диагностике. *Рос. кардиол. журн.* 2020;25(4):3759. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3759>. [Mershina E.A., Kulikova O.V., Myasnikov R.P., et al. Non-compact myocardium in patients with hemochromatosis: phenomenon or cardiopathy? The role of magnetic resonance imaging and molecular genetic research methods in diagnostics. *Ros. Kardiolog. J.* 2020;25(4):3759. (in Russ.).]
14. Pepe A., Positano V., Santarelli M.F., et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2006;23(5):662–68. Doi: 10.1002/jmri.20566.
15. Piga A., Longo F., Musallam K.M., et al. Left ventricular noncompaction in patients with β -thalassemia: Uncovering a previously unrecognized abnormality. *Am. J. Hematol.* 2012;87(12):1079–83. Doi: 10.1002/ajh.23323.
16. Chiodi E., Nardozza M., Gamberini M.R., et al. Left ventricle remodeling in patients with β -thalassemia major. An emerging differential diagnosis with left ventricle noncompaction disease. *Clin. Imaging.* 2017;45:58–64. Doi: 10.1016/j.clinimag.2017.05.010.
17. Jordan R., Fefelova N., Gwathmey J.K., Xie L.H. Iron Overload, Oxidative Stress and Calcium Mishandling in Cardiomyocytes: Role of the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):758. Doi: 10.3390/antiox9080758.
18. Shizukuda Y., Rosing D.R. Iron overload and arrhythmias: Influence of confounding factors. *J. Arrhythm.* 2019;35(4):575–83. Doi: 10.1002/joa3.12208.
19. Revilla-Martí P., Pelegrín-Díaz J., Rodrigo-Trallero G., et al. Ventricular tachycardia in a patient with cardiac haemochromatosis and normal left-ventricular ejection fraction. *Seminars in Cardiovasc. Med. (Sciencel).* 2019;25(1):1–3. <https://doi.org/10.2478/s12019-0001>
20. Mohammad G., Matakidou A., Robbins P.A., Lakhal-Littleton S. The renal hepcidin/ferroportin axis controls iron reabsorption and determines renal and hepatic susceptibility to iron overload. *BioRxiv.* 2020;7:1–24. Doi: 10.1016/j.kint.2021.04.034.
21. Мехмиева С.Н., Мехмиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. *Леч. врач.* 2017;12:60–67. ID: 32332999. [Mekhtieva S.N., Mekhtieva O.A. Iron overload syndrome in chronic liver disease: focus on non-alcoholic fatty liver disease. *Lech. Vrach.* 2017;12:60–67 (in Russ.).]
22. Aienzi S.A.T., Khaled H.B., Almansour M.A., et al. Association between hyperuricemia, serum iron level and possibility of gout among Saudi patients: a retrospective study. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2020;11(9):4706–11. Doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(9):4706-11.
23. Chaudhary K., Chhikala A., Ananth S., et al. The HFE gene knockout mouse model of iron overload. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2019;317(2):F512–17. Doi: 10.1152/ajprenal.00184.2019. [Epub 2019 Jun 12. PMID: 31188032].
24. Шербанина С.П., Зборовский С.С. Значение тестирования HLA-антигенов для выявления больных с наследственным гемохроматозом. *Гематология и трансфузиология.* 2004;49(5):33–8. ID: 17048939. [Sherbanina S.P., Zborovskij S.S. The value of testing HLA antigens for identifying patients with hereditary hemochromatosis. *Gematol. Transfuziol.* 2004;49(5):33–8. ID: 17048939 (in Russ.).]
25. Болезни перегрузки железом (гемохроматоз): руководство для врачей. Под ред. А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарева. М., 2004. 328 с. [Iron overload diseases (hemochromatosis): a guide for physicians. Ed. A.G. Rumyantsev, Yu.N. Tokarev. M., 2004. 328 p. (in Russ.).]
26. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шилова. М., 2007. 688 с. [Nephrology: textbook for postgraduate education. Ed. E.M. Shilov. M., 2007. 688 p. (in Russ.).]
27. Ashankyty I., Al-hazimi A.M., Ahmed H.G. Genetic prediction of iron overload in chronic renal failure. *Med. Sci.* 2020;

- 24(104):2707–11. <https://www.researchgate.net/publication/345146584>. [ISSN 2321–7359 EISSN 2321–7367].
28. Zakrocka L., Baranowicz-Gurgczyk J., Zafuska W. Haemochromatosis in a kidney transplant recipient: a case report. *BMC, Nephrol.* 2021;22(1):201. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02416-9>
29. Peter J., Hamilton A. Secondary Iron Overload (Secondary Hemochromatosis). *Johns Hopkins University School of Medicine Last full review/revision Sep 2020. Content last modified Sep. 2020.*
30. Vidal 2022. *Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2022. 1120 с. [Vidal 2022. Vidal Handbook. Medicines in Russia. M., 2022. 1120 p. (in Russ.).]*

Поступила 01.02.2022

Принята в печать 17.02.2022

Received 01.02.2022

Accepted 17.02.2022

Информация об авторах:

Михайлова Зинаида Дмитриевна – д.м.н., доцент, консультант, ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38» Нижегородского района Нижнего Новгорода. Адрес: 603000 Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22; e-mail: zinaida.mihailova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

Мареев Михаил Дмитриевич – врач ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38» Нижегородского района Нижнего Новгорода. Адрес: 603000 Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22; e-mail: araxes96@icloud.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4597-1981>.

Information about the authors:

Mikhailova Zinaida Dmitrievna – Doctor of Medicine, Associate Professor, Municipal Clinical Hospital № 38, consulting physician. Address: 603000, Nizhny Novgorod, 22 Chernyshevsky str; e-mail: zinaida.mihailova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>.

Marveev Mikhail Dmitrievich – Clinical Hospital № 38, doctor. Address: 603000, Nizhny Novgorod, 22 Chernyshevsky str; e-mail: araxes96@icloud.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4597-1981>.

УДК 577.12.96 α-гидроксикислотами

©А.В. Малиновский, 2022

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ α-КЕТО- И ГИДРОКСИАНАЛОГИ В ДИЕТЕ БОЛЬНЫХ УРЕМИЕЙ (БИОХИМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ)

А.В. МАЛИНОВСКИЙ

БИОФИЗПРИБОР, СКТБ, ФИЛИАЛ ФГУП ЭПМ ФМБА РОССИИ, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ

ПРИ УРЕМИИ ВОЗНИКАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АЗОТА В ПИТАНИИ ПРИ СОХРАНЕНИИ УДОВЛЕТВОРЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА В НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТАХ. ДЛЯ ЭТОГО ПОСЛЕДНИЕ ЗАМЕНЯЮТ В ДИЕТЕ СООТВЕТСТВУЮЩИМИ α-КЕТОКИСЛОТАМИ ИЛИ НАХОДЯЩИМИСЯ С НИМИ В РАВНОВЕСИИ α-ГИДРОКСИКИСЛОТАМИ В РАСЧЕТЕ НА ТО, ЧТО ПРИ ПЕРЕАМИНИРОВАНИИ КЕТОКИСЛОТЫ ПРЕВРАЩАЮТСЯ В АМИНОКИСЛОТЫ. ОДНАКО НЕКОТОРЫЕ НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ НЕ ЗАМЕНЯЮТ СООТВЕТСТВУЮЩИМИ α-КЕТО- И ГИДРОКСИКИСЛОТАМИ И ВВОДЯТ В НЕИЗМЕННОМ ВИДЕ. В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАМЕЩЕНИЯ α-КЕТО- И ГИДРОКСИАНАЛОГАМИ В ДИЕТЕ БОЛЬНЫХ УРЕМИЕЙ 10 НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ, ИЗ КОТОРЫХ 2 ЗАМЕНИМЫ ДЛЯ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ. АНАЛИЗИРУЕТСЯ ОСНОВАНИЕ ЗАМЕЩЕНИЯ КАЖДОЙ АМИНОКИСЛОТЫ ЕЕ АНАЛОГОМ. ДАЮТСЯ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ТРЕОНИНОМ И МЕТИОНИНОМ. ПОСКОЛЬКУ НЕФРОПАТИИ МОГУТ ИМЕТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ, КАЖДАЯ АМИНОКИСЛОТА АНАЛИЗИРУЕТСЯ ТАКЖЕ НА ГЛЮКОГЕННОЕ ЛИБО КЕТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ. НАЛИЧИЕ ПОСЛЕДНЕГО ПРИЗНАЕТСЯ ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ ОГРАНИЧЕНИЯ ВВЕДЕНИЯ ДАННОЙ АМИНОКИСЛОТЫ И ЕЕ α-КЕТО- ИЛИ ГИДРОКСИАНАЛОГА.

Ключевые слова: НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ, ГЛЮКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ, КЕТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ, ПЕРЕАМИНИРОВАНИЕ

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Малиновский А.В. Незаменимые аминокислоты и их α-кето- и гидроксиданалоги в диете больных уремией (биохимический аспект). Клиническая нефрология. 2022;1:94–101

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.94-101>

© Team of authors, 2022

ESSENTIAL AMINO ACIDS AND THEIR α-KETO- AND HYDROXY ANALOGUES IN THE DIET OF UREMIC PATIENTS (BIOCHEMICAL ASPECT)

A.V. MALINOVSKY

BIOFIZPRIBOR, SPECIAL DESIGN AND TECHNOLOGICAL BUREAU, BRANCH OF FMBA OF RUSSIA, ST. PETERSBURG, RUSSIA

WITH UREMIA, IT BECOMES NECESSARY TO REDUCE THE NITROGEN LEVEL IN THE DIET WHILE MAINTAINING THE SATISFACTION OF THE HUMAN BODY'S NEED FOR ESSENTIAL AMINO ACIDS. IN THIS REGARD, THE LATTER ARE REPLACED IN THE DIET WITH THE CORRESPONDING α-KETO ACIDS OR α-HYDROXY ACIDS THAT ARE IN EQUILIBRIUM WITH THEM, IN THE EXPECTATION THAT KETO ACIDS WILL TURN INTO AMINO ACIDS DURING TRANSAMINATION. HOWEVER, SOME ESSENTIAL AMINO ACIDS ARE NOT REPLACED BY THE CORRESPONDING α-KETO AND HYDROXY ACIDS AND ARE ADMINISTERED UNCHANGED. THE ARTICLE DISCUSSES THE POSSIBILITY OF REPLACING 10 ESSENTIAL AMINO ACIDS WITH α-KETO- AND HYDROXY ANALOGUES IN THE DIET OF UREMIC PATIENTS, OF WHICH 2 ARE NONESSENTIAL FOR HEALTHY PEOPLE. THE SUBSTITUTION BASE OF EACH AMINO ACID BY ITS ANALOGUE IS ANALYZED. RECOMMENDATIONS ON PROVIDING PATIENTS WITH THREONINE AND METHIONINE ARE GIVEN, SINCE NEPHROPATHIES CAN BE OF DIABETIC ORIGIN, EACH AMINO ACID IS ALSO ANALYZED FOR GLUCOGENIC OR KETOGENIC EFFECTS. THE PRESENCE OF THE LATTER IS RECOGNIZED AS THE BASIS FOR LIMITING THE INTRODUCTION OF THIS AMINO ACID AND ITS α-KETO OR HYDROXY ANALOGUE.

KEY WORDS: ESSENTIAL AMINO ACIDS, GLUCOGENIC ACTION, KETOGENIC ACTION, TRANSAMINATION

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Malinovsky A.V. Essential amino acids and their α-keto- and hydroxy analogues in the diet of uremic patients (biochemical aspect). Clinical Nephrology. 2022;1:94–101

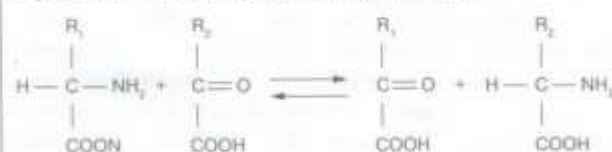
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.94-101>

ВВЕДЕНИЕ

При уремии возникает необходимость резкого снижения содержания азота в питании при сохранении удовлетворения потребности человеческого организма в незаменимых аминокислотах. Для этого последние заменяют в диете соответствующими α-кетокислотами или находящимися с ними в равновесии α-гидроксикислотами в расчете на то, что при переаминировании кетокислоты превратятся в аминокислоты: α-кетокислоты лейцина, изолейцина, валина, фенилаланина (рис. 1) и α-гидроксиданалог метионина. В то же время такие незаменимые аминокислоты, как лизин,

треонин, триптофан, а также становящиеся при уремии незаменимыми (условно незаменимыми) гистидин и тирозин вводят в организм в виде аминокислот [1].

Рис. 1. Реакция переаминирования. Аминогруппа обратимо переносится от α-аминокислоте к α-кетокислоте



В своей монографии в 1969 г. Т.Т. Березов писал: считается доказанным, что в тканях млекопитающих механизм переаминирования — главный путь дезаминирования L-изомеров фенилаланина, тирозина, лейцина, изолейцина, валина, орнитина, цистеиновой и цистеинсульфиновой кислот, β -аланина, γ -аминомасляной кислоты и частично цистеина. Тот же механизм должен быть отнесен к дезаминированию L-триптофана, которому предшествует разрыв индольного ядра с образованием кинуренина и далее 3-окскинуренина, которые или подвергаются прямому переаминированию с α -кетоглутаровой кислотой, или распадаются под действием специфической кинурениназы с образованием аланина. Дезаминирование аланина также происходит путем переаминирования. Имеются данные о преимущественной роли переаминирования в дезаминировании аланина, аспарагиновой кислоты, метионина, треонина, серина и др. в печени и почках [2]. При этом Т.Т. Березов не называет лизин, следовательно, он имеет в виду непосредственно аминокислоты, а не продукты их превращения, потому что продукт превращения лизина — α -аминоадипиновая кислота — активно подвергается переаминированию [3]. Т.Т. Березов также отмечает, что переаминирование может происходить в тканях между разнообразными монокарбоновыми донорами и акцепторами аминогрупп без участия дикарбоновых аминокислот [2]. К реакциям этого типа относятся процессы переаминирования между рядом аминокислот и пировиноградной кислотой с образованием аланина и соответствующих α -кетокислот, протекающие в митохондриях печени. Показана и обратимость этих реакций (рис. 1), а также различная способность отдельных тканей катализировать описанные превращения.

Млекопитающим, больным уремии и находящимся на низкобелковой диете, скормили α -кетокислоты — производные незаменимых аминокислот [4]. Последние синтезировались в организме путем переаминирования. Оказалось, что в виде аминокислот необходимо давать только лизин, для которого отсутствует трансаминаза [5]. В то же время степень использования α -кетокислот для синтеза соответствующих аминокислот различается. Валин, лейцин, изолейцин, метионин и фенилаланин быстро синтезировались путем переаминирования, в то время как гистидин (для подавляющего числа млекопитающих он считается незаменимой аминокислотой, а для здоровых взрослых людей — заменимой), треонин и триптофан синтезировались в меньшей степени, а синтеза лизина вообще не наблюдалось.

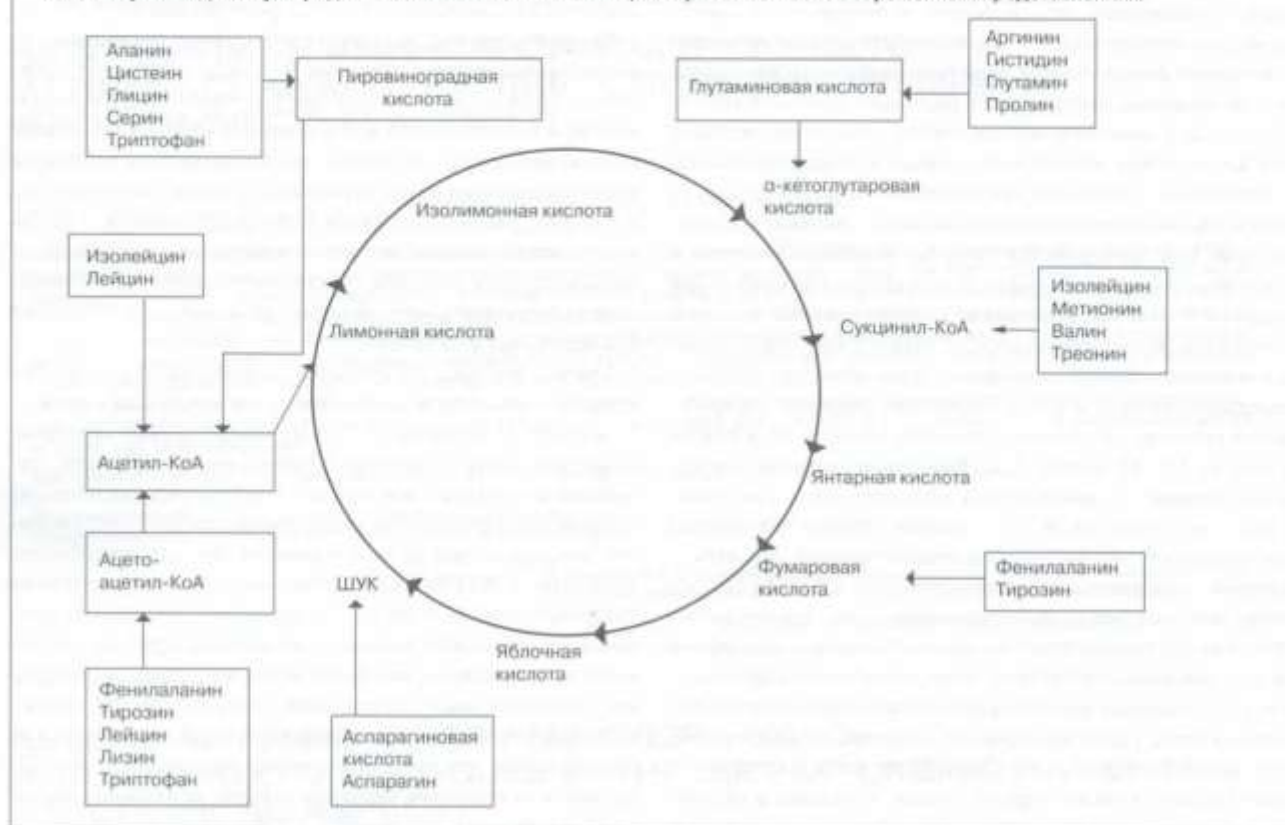
В то же время выше уже говорилось, что в питании людей, больных уремии, некоторые аминокислоты не замещают α -кето- или гидроксипроаналогами. Однако, чтобы сделать вывод, какие незаменимые аминокислоты могут быть заменены в диете этими аналогами, а какие нет, необходимо рассмотреть изменения превращения каждой незаменимой аминокислоты при уремии. Насколько мне известно, такая работа не проводилась. В частности, треонин не заменяется безазотистыми аналогами, исходя из сложившегося стереотипа, что он, как и лизин, не подвергается переаминированию. Между тем переаминирование треонина показано, как уже отмечалось, у млекопитающих, больных уремии [4] и у здоровых людей [3]. Может ли замещение треонина его безазотистыми аналогами в диете людей, больных уремии, компенсировать потребность в нем, сумеет показать только практическое применение этих аналогов. Во всяком случае ничего не известно об усилении

распада треонина при уремии, как это имеет место в отношении циклических аминокислот, кроме фенилаланина.

Вторым вопросом, поднятым в статье, будет необходимость обязательной добавки витамина B_{12} к гидроксипроаналогу метионина. Если метионин будет синтезироваться путем переаминирования из своего кетованалога, в который окислится гидроксипроаналог, это не значит, что основная доля метионина будет распадаться путем переаминирования: она будет, как и в норме, распадаться путем переметилирования, а чтобы последнее оставалось при уремии обратимым, необходимо дополнительное введение в организм витамина B_{12} , который, став коферментом, катализирует реакцию метилирования гомоцистеина в метионин.

Третий вопрос, поднятый в статье, следующий. Все присутствовавшие в диете α -кето- и гидроксипроаналоги — безазотистые вещества, а потому соответствуют критерию снижения азота в питании. Однако нельзя забывать, что некоторые нефропатии, при которых распад циклических аминокислот становится столь интенсивным, что замещение кетованалогами не может компенсировать потребность организма в этих аминокислотах, являются осложнениями сахарного диабета (СД) [6–9], при котором особенно ярко проявляется глюкогенный или кетогенный характер той или иной аминокислоты, имеющий место и в здоровом организме, обусловленный спецификой превращения различных аминокислот (рис. 2) [10]. Введение в организм кетогенных аминокислот отягчает проявление имеющегося при СД кетоза, в то время как введение глюкогенных аминокислот снижает тяжесть последнего в силу их антикетогенного действия. Последнее обусловлено тем, что раньше, чем в глюкозу, глюкогенные аминокислоты превращаются в тот или иной компонент цикла Кребса или в пировиноградную кислоту, находящуюся в равновесии с этими компонентами, что стимулирует окисление ацетил-КоА, а следовательно, кетонных тел. Сент-Дьерди называл это сгоранием жиров в пламени углеводов, а кетонные тела как раз служат промежуточным продуктом жирового обмена. Все присутствующие в диете безазотистые аналоги незаменимых аминокислот обладают тем же глюкогенным либо кетогенным действием, что и последние. Кроме того, аминокислоты, присутствующие в диете в неизменном виде, также обладают глюкогенным либо кетогенным действием. Этот факт нигде прежде не рассматривался, а он должен обязательно учитываться в случае диабетического происхождения нефропатии. Кетоз при СД возникает по двум причинам: а) если у здорового человека основным источником энергии являются углеводы, то при СД таковыми становятся жиры, которые интенсивно окисляются, образуют повышенное количество кетонных тел, б) снижение образования щавелевоуксусной кислоты (ШУК) из пировиноградной кислоты в силу снижения образования последней из глюкозы и увеличения использования компонентов цикла Кребса для глюконеогенеза. При кетозе происходит: 1) резкий сдвиг pH в кислую сторону вследствие накопления в крови ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот, 2) наркотическое действие третьего кетонного тела-ацетона. Диабетическая кома как раз служит следствием кетоза. В большинстве случаев причиной летального исхода СД считается диабетическая кома, в которой приводит декомпенсированная форма кетоза. Следует также добавить, что причиной смерти от диабетической комы является не

Рис. 2. Пути введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса согласно современным представлениям



наркотическое действие ацетона, а сдвиг pH в кислую сторону, что нарушает работу ферментов.

Цели обзора:

1) биохимическое обоснование замещения или его отсутствия α-кето- и гидроксипроксианалогов в диете больных уремии каждой незаменимой аминокислоты, а также двух заменимых для здоровых людей аминокислот, но становящихся для больных уремии условно-незаменимыми; предложение замещения треонина его безазотистыми аналогами;

2) биохимическое обоснование введения в организм витамина B₁₂ вместе с безазотистым аналогом метионина с целью уменьшения расхода метионина в организме и возможностью компенсации потребности в метионине заменой его безазотистым аналогом;

3) требование установления верхнего предела введения в организм кетогенных аминокислот и их α-кето- и гидроксипроксианалогов при диабетическом происхождении нефропатии.

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

1. Аминокислоты с разветвленной углеродной цепью

К аминокислотам с разветвленной углеродной цепью относятся три незаменимые аминокислоты: лейцин, изолейцин и валин. Все они легко подвергаются обратимому переаминированию с дальнейшим необратимым окислением α-кетокислот в отсутствие каких-либо еще путей распада в организме человека, поэтому в диете больных уремии заменяются соответствующими α-кетокислотами.

В то же время валин имеет только глюкогенное действие, лейцин — только кетогенное, изолейцин — глюкогенное и

кетогенное одновременно. Все это относится и к их кетоналогам. Поэтому, если в анамнезе нефропатии лежит СД, не может стоять вопроса об ограничении в диете валина, чего нельзя сказать о лейцине и изолейцине, введение которых в организм может усиливать имеющийся при СД кетоз. В данном случае необходимо подобрать оптимальное количество кетоналогов этих двух аминокислот, которое, с одной стороны, удовлетворяло бы потребность организма в лейцине и изолейцине, с другой — не усиливало бы проявления кетоза.

2. Метионин

Единственная серосодержащая незаменимая аминокислота. Она так же легко подвергается обратимому переаминированию, поэтому так же замещается в питании больных уремии безазотистым аналогом, только при этом используют не α-кетокислоту в силу ее неустойчивости, а α-гидроксикислоту. Однако распад метионина в организме осуществляется не путем переаминирования, а путем переметилирования, превращающего метионин в гомоцистеин (аминокислоту, не входящую в состав белков) с дальнейшим ее необратимым распадом либо реметилированием в метионин, основная доля которого осуществляется при обязательном участии витамина B₁₂ в качестве кофермента, что также необходимо учитывать с целью уменьшения в организме расхода метионина при уремии. Дело в том, что превращение метионина в гомоцистеин и обратный процесс катализируются совершенно различными ферментами. Метильная группа метионина необратимо теряется при синтезе креатина, карнитина, адреналина, метилникотинамида и др., и для этих реакций витамин B₁₂ не требуется. Для биосинтеза же одной молекулы холина, содержащей три метильные группы, требуется три молекулы метионина. Когда холин окисляется

в бетаин, последний переметируется с гомоцистеином с возвращением 1 метильной группы метионину также без участия витамина B_{12} , но этого явно недостаточно для восстановления концентрации метионина. В то же время в организме есть фермент, катализирующий необратимое метилирование гомоцистеина в метионин, и его коферментом является витамин B_{12} . Поэтому необходимой добавкой к безазотистому аналогу метионина с целью обеспечения организма этой аминокислотой является витамин B_{12} . Интересно отметить, что именно эта реакция лежит в основе кроветворного действия витамина B_{12} , т.к. способствует освобождению тетрагидрофолиевой кислоты от балластной метильной группы для участия тетрагидрофолиевой кислоты в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований.

Метионин обладает только глюкогенным действием, поэтому не может представлять опасность при диабетических нефропатиях (ДН).

3. Лизин

По последним данным, из всех природных аминокислот только лизин не способен подвергаться переаминированию [4, 5], поэтому может применяться только в виде аминокислоты. Лизин распадается в животном организме исключительно необратимо начиная с прямого окислительного дезаминирования.

Лизин обладает только кетогенным действием, что должно учитываться при ДН.

4. Циклические аминокислоты

Из четырех циклических аминокислот для здорового взрослого человека незаменимы две: триптофан и фенилаланин. Обе обладают одновременно глюкогенным и кетогенным действиями. Последнее должно учитываться при ДН.

Фенилаланин может так же активно подвергаться обратному переаминированию, как аминокислоты с разветвленной углеродной цепью и метионин, в то время как триптофан — в значительно меньшей степени [4]. Но главный путь распада этих аминокислот сводится к необратимому окислению фенилаланина в тирозин, а триптофана — в кинуренин с последующим распадом этих соединений.

Поскольку при хронической болезни почек (ХБП) главной мишенью среди аминокислот становятся циклические аминокислоты в силу особенности их строения, на них стоит остановиться.

Фенилаланин является ароматической аминокислотой. Его молекула достаточно устойчива даже при развивающемся при уремии оксидативном стрессе. Кроме того, отмечено резкое повышение при уремии в плазме крови отношения фенилаланин/тирозин, причем за счет снижения концентрации тирозина; концентрация фенилаланина оставалась нормальной или несколько повышенной (в дальнейшем мы еще к этой теме вернемся) [11]. Следовательно, больные уремией не испытывают дефицита фенилаланина и его замена в диете соответствующей α -кетокислотой полностью компенсирует потребность в фенилаланине.

Что касается триптофана, то здесь картина противоположная. Будучи не ароматической, а гетероциклической аминокислотой, триптофан имеет молекулу, которая при уремии становится неустойчивой.

Отмечено, что у всех пациентов с почечной недостаточностью до лечения гемодиализом резко падал уровень триптофана в сыворотке крови по сравнению со здоровыми субъектами и при этом резко увеличивался уровень продуктов окисления триптофана: кинуренина и хинолиновой кислоты [12].

Отношение кинуренин/триптофан в плазме крови считают чувствительным и удобным методом определения функции почек, т.к. при уремии оно достигало 103%, причем за счет как резкого снижения концентрации триптофана, так и увеличения концентрации кинуренина [13]. Растет также концентрация образующейся из кинуренина кинуреновой кислоты. Установлено, что эти изменения обусловлены возрастанием активности ферментов, катализирующих необратимое окисление триптофана в кинуренин.

Появление усталости при хронической болезни почек (ХБП) объясняют снижением образования мелатонина вследствие сниженного уровня триптофана в организме [14]. Снижение уровня триптофана обусловлено повышением активности фермента, необратимо окисляющего триптофан, в результате воспаления, развивающегося при ХБП.

В исследовании патогенеза воспаления у больных уремией, вызываемого в т.ч. продуктами распада триптофана, констатировали, что воспаление повышает активность ферментов, окисляющих триптофан в кинуренин [15].

S. Debnath et al. впервые исследовали метаболизм триптофана и маркеров воспаления у больных СД и ХБП различных стадий, включая терминальную [8]. Результаты показывают заметное уменьшение циркуляции триптофана пропорционально уменьшению функции почек. По сравнению со стадией 1 ХБП уровни триптофана плазмы крови были на 60% ниже на стадии 5 ХБП. Уменьшение триптофана сопровождалось увеличением уровней кинуренина и кинуреновой и хинолиновой кислот: это предварительное наблюдение обнаружило индукцию ферментов распада триптофана. Циркуляционные уровни метаболитов триптофана положительно и прочно коррелировали не только с выраженностью почечной недостаточности, но и с цитокинами, вызывающими воспаление.

C.-A. Chou et al. впервые используют концентрацию триптофана в сыворотке крови при СД как прогностический фактор в развитии почечной недостаточности [9]. Низкий уровень триптофана служит маркером ДН. Авторы считают, что такое уменьшение концентрации триптофана объясняется хлорированием и окислением остатков триптофана в коллагене, причем последнее усугубляет почечную недостаточность. Таким образом, не только почечная недостаточность приводит к усилению ферментативного распада триптофана, но и возникающий при СД оксидативный стресс приводит к неферментативному окислению остатков триптофана в составе белков, что усиливает почечную недостаточность.

V.C. Konje et al. впервые исследовали связь кинуренинового пути распада триптофана с сердечно-сосудистой недостаточностью, развивающейся у больных уремией [16]. Открытия наводят на мысль о роли низких уровней триптофана в плазме крови уже на ранних стадиях сердечно-сосудистой недостаточности в популяции больных ХБП.

Y. Cheng et al. исследовали связь метаболитов триптофана с функцией почек и констатировали, что при снижении функции почек уровень триптофана в крови снижается в отличие от кинуренина [17]. Это могло бы означать возросшую активность ферментов, катализирующих превращение триптофана в кинуренин [12].

I. Kwiatkowska et al. отмечают, что, несмотря на то что в норме триптофан метаболизируется главным образом в печени, при ХБП его превращение резко изменяется [18]: происходит уменьшение концентрации триптофана в сыво-

ротке крови больных и при этом увеличивается отношение кинуренина к триптофану, что показывает повышенную активность ферментов, расщепляющих триптофан [15]. В работе анализируются причины повышения активности этих ферментов на гуморальном уровне (эти сведения выходят за рамки темы данной статьи). Причем почки вносят вклад в эти изменения двумя путями. Во-первых, они характеризуются высокой экспрессией ферментов (название их выходит за рамки данной статьи), усиливающих распад триптофана. Во-вторых, по мере развития дисфункции почек выведение с мочой продуктов распада триптофана становится недостаточным, что способствует накоплению этих продуктов, а это может провоцировать оксидативный стресс и как следствие — распад триптофана [9].

Итак, ХБП характеризуется резким снижением в организме количества триптофана. У млекопитающих он способен синтезироваться из своего кетоналога путем переаминирования [4], но даже в норме 95% триптофана необратимо распадается по кинурениновому пути [19, 20], а из оставшихся 5% только часть подвергается переаминированию. У здорового человека эта часть еще меньше, чем у млекопитающих, за счет большего превращения триптофана в серотонин в мозге. Все это делает невозможным замещение триптофана соответствующей α -кетокислотой в диете больных уремии и предписывает им потреблять триптофан в неизменном виде.

5. Треонин

Треонин является β -гидроксиаминокислотой, как и заменимая аминокислота серин, поэтому некоторые реакции превращения в организме совпадают у этих двух аминокислот. Так, единственной в организме человека реакцией распада углеродного скелета треонина остается необратимая дегидратация, которой подвергается и серин под влиянием того же фермента. Дальнейшее превращение этих двух аминокислот обуславливает их глюкогенное действие в отсутствие кетогенного [21]. Но серин может синтезироваться в организме различными путями, в т.ч. переаминированием своего кетоналога, который легко образуется в организме из глюкозы. Кетоналог треонина подобно кетоналогам других незаменимых аминокислот не синтезируется в организме человека и животных. И здесь возникает вопрос: может ли треонин в диете больных уремии заменяться соответствующей α -кетокислотой?

В работе A.P. Shah et al. повторяется стереотипное суждение, согласно которому треонин, как и лизин, не способен к обратимому переаминированию, а потому не может быть замещен в диете соответствующей α -кетокислотой [1]. Между тем выше уже отмечалось, что синтез треонина из его кетоналога у млекопитающих, больных уремии, происходит путем переаминирования в степени, соизмеримой с триптофаном и гистидином [4].

Переаминирование треонина показано и у человека [3, 22, 23]. Из его печени выделены трансаминазы широкого профиля, катализирующие переаминирование многих аминокислот, включая треонин [22, 23]. Из мозга человека выделена трансаминаза, способная переаминировать 16 аминокислот с 16 α -кетокислотами [23]. Среди первых называется и треонин, но среди вторых его кетоналог не называется. Из этого можно сделать следующий вывод: α -кето- β -гидроксимасляная кислота, будучи химически неустойчивым соединением, быстро (но обратимо) восстанавливается в α -, β -дигидроксимасляную кислоту с помощью НАДН или НАДФН и соответствующей

шей дегидрогеназы, а потому в организме не обнаруживается.

Выше уже говорилось и ниже будет показано резкое возрастание неустойчивости при уремии ряда циклических аминокислот, что делает невозможным их замещение в диете соответствующими кетоналогами. Но треонин — ациклическая аминокислота. Исходя из этого, возникает возможность замещения треонина в питании больных уремии тем или иным безазотистым аналогом: α -кето- β -гидроксимасляной кислотой, а в случае ее неустойчивости — α -, β -дигидроксимасляной кислотой (подобно тому, как метионин заменяют его гидроксиметиланалогом). Будет ли при этом удовлетворено обеспечение организма треонином, может показать только практическое использование того или иного безазотистого аналога треонина.

Выше также отмечалось: распадаясь в организме человека путем дегидратации, треонин проявляет только глюкогенное действие. Что касается его α -, кето- и гидроксиметиланалогов, то они в процессе распада превращаются в молочную кислоту и потому, подобно треонину, обладают только глюкогенным действием.

УСЛОВНО-НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

К условно-незаменимым аминокислотам относятся две циклические аминокислоты: тирозин и гистидин, заменимые для здорового человека, но становятся незаменимыми при уремии. Тирозин — заменимая аминокислота для здоровых людей и животных, т.к. является нормальным продуктом превращения незаменимой аминокислоты фенилаланина (если у человека с рождения этого превращения не происходит, развивается фенилпировиноградная олигофрения). Основным путем распада тирозина в организме является обратимое переаминирование с дальнейшим необратимым окислением α -кетокислоты с разрывом бензольного кольца. Легко догадаться, что, как и его предшественник, фенилаланин, тирозин одновременно обладает глюкогенным и кетогенным действиями.

Выше уже говорилось, что в плазме крови при уремии отмечено резкое повышение отношения фенилаланин/тирозин за счет снижения концентрации тирозина [11]. В состав белков входят только две ароматические аминокислоты: фенилаланин и его гидроксипроизводное тирозин. И здесь проявляются их противоположные химические свойства: если при оксидативном стрессе, вызванном уремией, фенилаланин остается устойчивым (см. выше), то тирозин проявляет крайнюю неустойчивость. Так, H. Ischiroopoulos указывает, что при оксидативном стрессе по мере развития его тяжести происходит биологический процесс нитрования тирозина путем биохимического взаимодействия с окисью азота (NO) или образующихся из нее вторичных продуктов [24]. Этот процесс происходит почти во всех органах, причем сильно сказывается на их функции, т.к. при этом происходит нитрование остатков тирозина в белках этих органов. R.C. Thuraisingham et al. предполагают, что гипергликемия, являющаяся главным симптомом СД, вызывает повышенное образование радикалов окиси азота, которые взаимодействуют с остатками тирозина в белках почечной ткани, превращая тирозин в нитротирозин, что и приводит к почечной недостаточности [6]. G. Deng et al. говорят о значении избыточного нитрования тирозина в коре головного мозга при уремии в патогенезе уремической энцефа-

лопатии и снижение тяжести последней при антиоксидантной терапии [25]. Все это указывает на роль оксидативного стресса в усилении нитрования тирозина в мозге при уремии.

Но не только усиление процесса нитрования тирозина ответственно за резкое снижение количества последнего у больных уремией. До этого речь шла о распаде тирозина, а теперь стоит поговорить о его образовании из фенилаланина.

P. Tessari et al. отмечают, что гидроксирование в тирозин — это главный путь превращения фенилаланина в почках [26]. Причем если в почках человека гидроксирование фенилаланина в тирозин насчитывает 70% фенилаланина, то в органах брюшной полости только 8%. Сделанные в этой работе открытия важны для понимания как почечного метаболизма в физиологических условиях, так и изменений азотистого обмена при уремии. В частности, эти открытия объясняют имеющий место при уремии сниженный пул тирозина. U. Lichter-Konecki et al. сообщают о выделенном из почек человека гене фенилаланиндегидрогеназы, что говорит о заметной роли почек в гомеостазе фенилаланина, проявляющейся в наблюдаемом при почечной недостаточности сниженном гидроксировании фенилаланина в тирозин [27]. N. Moller et al. провели исследование, в которых показали, что превращение фенилаланина в тирозин происходит в количестве $5,2 \pm 1,2$ мкмоль/мин в почках и $3,0 \pm 0,7$ мкмоль/мин в органах брюшной полости, включая печень [28]. Почки вносят вклад в существенное количество тирозина в общем кровотоке, в то время как в органах брюшной полости тирозин распадается до конечных продуктов и не поступает в общий кровоток. Эти результаты демонстрируют, что почки — главный донор тирозина общего кровотока благодаря окислению в них фенилаланина в тирозин. Поэтому, хотя превращение фенилаланина в тирозин имеет место как в почках, так и в органах брюшной полости, только почки обеспечивают тирозином общий кровоток и тем самым другие ткани для синтеза белков и ряда небелковых азотистых физиологически активных веществ. Y. Boine et al. отмечают, что по этой причине в терминальной стадии почечной недостаточности степень превращения фенилаланина в тирозин на 50% ниже, чем у здоровых людей [29]. Таким образом, почки обеспечивают по крайней мере 50% превращения в организме фенилаланина в тирозин. В работе тирозин считают незаменимой аминокислотой для этих больных в силу нарушения его образования из фенилаланина.

J.D. Kopple et al. показали, что при ХБП нарушается гидроксирование и удаление фенилаланина, уменьшается синтез тирозина из фенилаланина и накапливаются метаболиты фенилаланина и тирозина из-за снижения их экскреции с мочой [7]. При ХБП также имеются другие нарушения в биохимии этих аминокислот. Индивидуумы с ХБП часто подвержены оксидативному стрессу, который приводит к увеличенному образованию или уменьшенному устранению продуктов окисления, свободных радикалов, хлорноватистой кислоты и NO_2 . Эти соединения реагируют с тирозином, приводя к образованию 3-хлортирозина и нитротирозина в белках плазмы крови. Нитротирозин также увеличивается в почках больных ДН [6]. Кроме того, увеличивается содержание нитротирозина в белках мозга больных ХБП [25].

Итак, тирозин, как и триптофан-циклическая аминокислота, при оксидативном стрессе подвергается, подобно триптофану, разрушению как в свободном виде, так и в составе белков. Так что, несмотря на то что тирозин легко может

синтезироваться путем переаминирования из соответствующей α -кетокислоты [4], прием последней не может обеспечивать тирозином организм больного уремией. А посему его надлежит вводить в организм в неизменном виде.

Особенность гистидина в следующем: будучи незаменимой аминокислотой для подавляющего количества животных, она заменима для здоровых взрослых людей [30]. Здесь необходимо отметить такую особенность гистидина: если все другие аминокислоты в животном организме подвергаются только окислительному дезаминированию (прямому или через переаминирование), при этом превращаясь в соответствующие α -кетокислоты, то гистидин подвергается прямому необратимому дезаминированию, превращаясь в соответствующую непредельную кислоту. Дальнейший ее необратимый распад приводит к разрыву имидазольного кольца и образованию глутаминовой кислоты, обладающей глюкогенным действием. Следовательно, гистидин обладает только глюкогенным действием. В значительно меньшей степени гистидин подвергается обратимому переаминированию [4], но та часть гистидина, которая подвергается последнему, также претерпевает дальнейший разрыв имидазольного кольца с образованием аспарагиновой кислоты, обладающей глюкогенным действием.

Будучи, как и триптофан, гетероциклической аминокислотой, гистидин при уремии проявляет крайнюю неустойчивость молекулы.

В исследовании больных уремией и одного здорового добровольца выявлено, что больные уремией делят неспособность синтезировать гистидин со всеми животными, изученными в этом отношении, а также с новорожденными детьми [31]. В работе отмечается снижение концентрации гистидина в плазме крови при уремии. F.B. Stifel et al. говорят, что определенные болезненные состояния могут быть охарактеризованы неспособностью синтезировать гистидин или увеличением его распада [32]. M. Watanabe et al. на основе недавних исследований определяют гистидин как заменимую аминокислоту для здоровых взрослых людей и как условно-незаменимую — для больных уремией [33]. В работе исследуется связь гистидина плазмы крови как противовоспалительного и антиоксидантного фактора с маркерами воспаления и оксидативного стресса и фактором роста гепатоцитов у больных уремией. Авторы пишут, что причины низких внеклеточной и внутриклеточной концентраций гистидина при уремии неясны, однако предполагают, что это связано с воспалением и оксидативным стрессом, имеющими место при уремии. Введение в организм больных уремией гистидина не только восстанавливает азотистое равновесие, но и оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действия [34].

Естественно, потребность организма в гистидине при уремии может быть удовлетворена только путем введения в организм этой аминокислоты в неизменном виде.

Следует также учесть, что небольшая часть вводимых в организм больных уремией триптофана и тирозина в процессе распада подвергается декарбоксилированию, превращаясь в тканях в амины триптамин и тирамин соответственно. Кроме того, триптофан в мозге может окисляться в 5-гидрокситриптофан, превращающийся при декарбоксилировании в амин серотонин, а тирозин — в 3,4-диоксифенилаланин (ДОФА), декарбоксилирующийся в амин дофамин, который затем может окисляться в норадреналин. Все перечисленные амины считаются физиологически активными веществами, а потому

существует настоятельная необходимость изучения изменения превращения в них данных аминокислот при уремии. В то же время дальнейшее окисление в организме этих аминов не приводит к разрыву колец в их молекулах. Поэтому распад тирозина и триптофана по данному пути не может иметь ни глюкогенное, ни кетогенное действия. О превращениях аминокислот в гормоны (тирозина — в адреналин и тироксин и гистидина — в гистамин) говорить не приходится.

Итак, представленные данные по каждой аминокислоте говорят: аминокислоты вполне обоснованно заменяются или не заменяются в диете больных уремии α -, кето- и гидроксиданалогами, исключение составляет лишь треонин. Насколько замена последнего в диете безазотистыми аналогами может обеспечить в нем организм, может показать только практическое их применение. Для обеспечения же организма метионином его безазотистый аналог необходимо вводить в организм вместе с витамином B_{12} . При диабетической уремии необходимо также учитывать, глюкогенным или кетогенным действием обладает та или иная аминокислота либо ее аналог, и в случае кетогенного действия должен быть установлен верхний предел введения аминокислоты в организм во избежание усиления кетоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье рассматривается возможность замещения α -, кето- и гидроксиданалогами в диете больных уремии 10 незаменимых для больных ХБП аминокислот, из которых две заменимы для здоровых людей. Анализируется основание замещения каждой аминокислоты ее аналогом. Со всеми применяемыми в настоящее время замещениями аминокислот их аналогами равно, как и с невозможностью этого замещения, следует согласиться, кроме невозможности замещения треонина. В организме человека треонин подвергается обратимому переаминированию вопреки устоявшемуся мнению. Это позволяло бы в диете больных уремии его замещать соответствующей α -кетокислотой, как это принято в отношении других незаменимых аминокислот: лейцина, изолейцина, валина и фенилаланина. Однако α -кетоаналог треонина α -кето- β -оксимасляная кислота не обнаружена в организме человека [23]. Весьма высока вероятность того, что она, будучи химически неустойчивым соединением, восстанавливается в α -, β -дигидроксимасляную кислоту. Поскольку это восстанов-

ление обратимо, последняя может замещать треонин в диете больных нефропатиями подобно тому, как метионин замещают его α -гидроксиданалогом. Здесь необходимо добавить, что такие аминокислоты, как триптофан, тирозин и гистидин, также не заменяют в диете больных нефропатиями их α -, кето- или гидроксиданалогами, а вводят в организм в виде аминокислот [29]. Все они являются циклическими аминокислотами, и их расход при нефропатиях резко усиливается, так что тирозин и гистидин, будучи заменимыми аминокислотами для здоровых людей, становятся условно-незаменимыми для больных нефропатиями. Триптофан считается незаменимой аминокислотой и для здоровых лиц (из циклических аминокислот только фенилаланин заменяют кетоаналогом). Иными словами, расход циклических аминокислот, кроме фенилаланина, при нефропатиях таков, что переаминирование их кетоаналогов не компенсирует потребности в этих аминокислотах. Треонин же является ациклической аминокислотой, и ничего неизвестно об увеличении его расхода при уремии, что вселяет надежду на его замену в диете безазотистыми аналогами.

Кроме того, потребность организма в метионине путем его замещения в диете безазотистым аналогом (в данном случае α -гидроксиданалогом) может быть удовлетворена только в случае умеренного распада этой аминокислоты. Основным путем распада в организме метионина является переметилирование с образованием гомоцистеина, для чего витамина B_{12} не требуется, но для реметилирования гомоцистеина в метионин — требуется (в статье это объясняется). Поэтому возможность компенсации потребности в метионине заменой его в диете безазотистым аналогом реальна только при введении с последним в организм витамина B_{12} , о чем также говорится в статье. Это введение может одновременно оказывать положительное действие при развивающейся при ХБП анемии.

Наконец, поскольку нефропатии могут иметь диабетическое происхождение, каждая аминокислота описывается в статье как имеющая глюкогенное либо кетогенное действие. Такие аминокислоты, как лейцин, изолейцин, лизин, триптофан, фенилаланин, тирозин, а также α -кетоаналоги лейцина, изолейцина и фенилаланина обладают кетогенным действием. Их введение в организм больного СД может усугубить тяжесть кетоза, имеющего место при этой болезни. Поэтому при ДН должен быть установлен четкий верхний предел введения в организм этих веществ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shah A.P., Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D. Is there a role for ketoacid supplements in the management of CKD? *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65(5):659–73.
- Березов Т.Т. Обмен аминокислот нормальных тканей и злокачественных опухолей. М., 1969. [Berezov T.T. Exchange of amino acids of normal tissues and malignant tumors. M., 1969 (In Russ.).]
- Okano E., Tsujimoto M., Nakamura M., Kido R. 2-Aminoadipate-2-oxoglutarate aminotransferase isoenzymes in human liver: a plausible physiological role in lysine and tryptophan metabolism. *Enzyme Protein.* 1993;47:136–48.
- Barret G. Chemistry and biochemistry of the amino acids. UK LONDON NEW YORK Chapman and Hall. 2012.
- Transamination of amino acids. Aminotransferase reactions. *Vitamins.* 2018.
- Thuraisingham R.C., Nott C.A., Dodd S.M., Yaqoob M.M. Increased nitrotyrosine staining in kidneys from patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2000;57:1968–72.
- Kopple J.D. Phenylalanine and Tyrosine Metabolism in Chronic Kidney Failure. *J. Nutr.* 2007;137:S1586–90.
- Debnath S., Velagapudi C., Reddy L., et al. Tryptophan Metabolism in Patients With Chronic Kidney Disease Secondary to Type 2 Diabetes: Relationship to Inflammatory Markers. *Int. J. Tryptophan Res.* 2017;10.
- Chou C.-A., Lin C.-N., Chiu D.T.-Y., et al. Tryptophan as a surrogate prognostic marker for diabetic nephropathy. *J. Diab. Investig.* 2018; 9(2):366–74.
- Малыновский А.В. Схема и выводы. Ленинградский журнал биохимической химии. 2022;48(1):53–62.
- Phenylalanine to Tyrosine Ratio in Renal Failure. *Nutrit. Rev.* 1974; 32(3):92–3. Doi: 10.1111/j.1753-4887.1974.tb06286.x.

12. Salto K., Fujigaki S., Heyes M.P., et al. Mechanism of increases in L-kynurenine and quinolinic acid in renal insufficiency. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2000;279:F565–72.
13. Zhao J. Plasma kynurenine acid/tryptophan ratio: a sensitive and reliable biomarker for the assessment of renal function. *Ren. Fail.* 2013;35(5):648–53.
14. Mutsaers H.A.M., Masereeuw R., Olinga P. Altered tryptophan metabolism and CKD-associated fatigue. *Kidney Int.* 2014;86:1060–1.
15. Karn N., McKercher C., Nichols D.S., et al. Tryptophan metabolism, its relation to inflammation and stress markers and association with psychological and cognitive functioning. *BMC. Nephrol.* 2016;17:171.
16. Konje V.C., Rajendiran T.M., Bellovich K., et al. Tryptophan levels associate with incident cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2020;1–9.
17. Cheng Y., Li Y., Benkowitz P., et al. The relationship between blood metabolites of the tryptophan pathway and kidney function: a bidirectional Mendelian randomization analysis. *Sci. Rep.* 2020;Article 10:12675.
18. Kwiatkowska I., Hermanowicz J.M., Mysliwiec M., Pawlak D. Oxidative Storm Induced by Tryptophan Metabolites: Missing Link between Atherosclerosis and Chronic Kidney Disease. *Oxidativ. Med. Cell. Longevity.* 2020;2:1–16.
19. Badavi A.A. *Int. J. Tryptophan. Res.* 2017;10:1–20.
20. Badavi A.A. *Egypt J. Basic Clin. Pharmacol.* 2019;9:1–30.
21. Малиновский А.В. Обладает ли треонин кетогенным действием? Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;6:34. [Malinovsky A.V. Does threonine have a ketogenic effect? *Quest. Boil. Med. Pharm. Chem.* 2020;6:34 (In Russ.)].
22. Okuno E., Minatogawa Y., Nakamura M., et al. R. Crystallization and characterization of human liver kynurenine-glyoxylate aminotransferase. Identity with alanine-glyoxylate aminotransferase and serine-pyruvate aminotransferase. *Biochem. J.* 1980;189:581–90.
23. Han C., Cal T., Tagle D.A., Robinson H., Li J. Substrate specificity and structure of human aminoadipate aminotransferase/kynurenine aminotransferase II. *Biosci. Rep.* 2008;28:205–15.
24. Ischiropoulos H. Biological tyrosine nitration: a pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998;356(1):1–11.
25. Deng G., Vaziri N.D., Jabbari B., et al. Increased Tyrosine Nitration of the Brain in Chronic Renal Insufficiency: Reversal by Antioxidant Therapy and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12(9):1892–99.
26. Tessari P., Deferrari G., Robaudo C., et al. Phenylalanine hydroxylation across the kidney in humans. *Rapid Communication, Kidney Int.* 1999;56:2168–72.
27. Lichter-Konecki U., Hipke C.M., Konecki D.S. Human Phenylalanine Hydroxylase Gene Expression in Kidney and Other Nonhepatic Tissues. *Mol. Genet. Metab.* 1999;67(4):308–16.
28. Moller N., Meek S., Bigelow M., et al. The kidney is an important site for in vivo phenylalanine-to-tyrosine conversion in adult humans: A metabolic role of the kidney. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97:1242–46.
29. Boine Y., Albright R., Bigelow A.M., et al. Impairment of phenylalanine conversion to tyrosine in end-stage renal disease causing tyrosine deficiency. *Kidney Int.* 2004;66:591–96.
30. Малиновский А.В. Различия превращения гистидина у человека и других млекопитающих. *Цитология.* 2021;63(4):403–8. [Malinovsky A.V. Differences in the conversion of histidine in humans and other mammals. *Cytol.* 2021;63(4):403–8 (In Russ.)].
31. Bergström J., Furst P., Josephson B., Noree L.O. Improvement of nitrogen balance in uremic patient by the addition of histidine to essential amino acid solutions given intravenously. *Life Sci. II.* 1970;9:787–94.
32. Stifel F.B., Herman R.H. Is histidine an essential amino acid in man? *Am. J. Clin. Nutr.* 1972;25(2):182–85.
33. Watanabe M., Sulman M.E., Qureshi A.R., et al. Consequences of low plasma histidine in chronic kidney disease patients: associations with inflammation, oxidative stress, and mortality. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87(6):1860–66.
34. Stenvinkel P., Heimbürger Q., Paultre F., et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55(5):1899–911.

Поступила 17.11.2021

Принята в печать 09.02.2022

Received 17.11.2021

Accepted 09.02.2022

Информация об авторе:

Малиновский Андрей Владимирович — инженер-технолог, Биофизприбор, СКТБ, филиал ФГУП ЭПМ ФМБА России, Санкт-Петербург; e-mail: info@biofizpribor.ru.

Information about the author:

Malinovsky Andrey Vladimirovich — Process Engineer, Biofizpribor, Special Design and Technological Bureau, Branch of FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia; e-mail: info@biofizpribor.ru.

© Коллектив авторов, 2022

ЖИЗНЬ И НАУЧНОЕ МИРОВОЗЗРЕНИЕ СЕРГЕЯ ПЕТРОВИЧА БОТКИНА (1832–1889) – КЛАССИКА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ, ВЫДАЮЩЕГОСЯ УЧЕНОГО, УЧИТЕЛЯ И КЛИНИЦИСТА. К 190-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Т.Ш. Моргошия¹, Н.М. Турабова², В.Д. Калашникова³¹ Санкт-Петербургская больница РАН, Санкт-Петербург, Россия² СПбГБУЗ городская поликлиника № 99, Санкт-Петербург, Россия³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В статье анализируется жизнь и научное творчество выдающегося ученого, клинициста профессора С.П. Боткина. Приведены малоизвестные факты из его жизни. Отмечено, что С.П. Боткин, несомненно, был крупнейшей фигурой в клинической медицине всех времен и народов. Он имеет большие заслуги по созданию нашей российской научной медицины, из которой впоследствии родилась советская медицина. Показано, что в условиях лаборатории профессора С.П. Боткина Я.Я. Стольниковым (1879) впервые был применен опыт наложения зажимов на почечную артерию. Это позволило получить ренальную гипертонию в эксперименте. Аналогичные опыты, способствовавшие развитию и прогрессу в изучении гипертонии, произведены Н. Goldblatt et al. лишь в 1934 г. в более широком масштабе. Сергей Петрович не исключал диффузного нефрита с преобладанием интерстициального или паренхиматозного компонента. Показано, что он был талантливейшим клиницистом и изумительным диагностом. С.П. Боткин был прекрасным преподавателем. Каждая его лекция заставляла задуматься, бросала аудитории зерно истины, идею, большую стимулирующую мысль. Врачи, выходя из аудитории после его лекций, всегда получали новую перспективу, и поэтому С.П. Боткин считался одним из лучших клиницистов-преподавателей своего времени и отцом — основателем блестящей научной школы терапевтов в нашей стране.

Ключевые слова: С.П. Боткин, биография, научная школа, клинические лекции, ренальная гипертония, подвижная почка, диффузный нефрит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Моргошия Т.Ш., Турабова Н.М., Калашникова В.Д. Жизнь и научное мировоззрение Сергея Петровича Боткина (1832–1889) – классика отечественной медицины, выдающегося ученого, учителя и клинициста. К 190-летию со дня рождения. Клиническая нефрология. 2022; 1:102–108

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.102-108>

© Team of authors, 2022

THE LIFE AND SCIENTIFIC WORLD OUTLOOK OF SERGEY P. BOTKIN (1832–1889), A CLASSIC OF RUSSIAN MEDICINE, AN OUTSTANDING SCIENTIST, TEACHER AND CLINICAL PHYSICIAN. ON THE 190TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH

Т.Ш. MORGOSHIYA¹, N.M. TURABOVA², V.D. KALASHNIKOVA³¹ ST. PETERSBURG HOSPITAL OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES, ST. PETERSBURG, RUSSIA² ST. PETERSBURG CITY OUTPATIENT CLINIC № 99, ST. PETERSBURG, RUSSIA³ ST. PETERSBURG STATE PEDIATRIC MEDICAL UNIVERSITY, ST. PETERSBURG, RUSSIA

THE ARTICLE ANALYZES THE LIFE AND SCIENTIFIC WORK OF THE OUTSTANDING SCIENTIST, CLINICAL PHYSICIAN, PROFESSOR S.P. BOTKIN. LITTLE-KNOWN FACTS FROM HIS LIFE ARE PRESENTED. IT IS NOTED THAT S.P. BOTKIN WAS UNDOUBTEDLY THE GREATEST FIGURE IN CLINICAL MEDICINE OF ALL TIME. HE HAS GREAT MERITS IN THE CREATION OF OUR RUSSIAN SCIENTIFIC MEDICINE, FROM WHICH SOVIET MEDICINE WAS SUBSEQUENTLY BORN. IT IS SHOWN THAT RENAL ARTERY CLIPPING WAS PERFORMED FOR THE FIRST TIME EVER BY YA.YA. STOLNIKOV IN THE LABORATORY OF PROFESSOR S.P. BOTKIN (1879). THIS MADE IT POSSIBLE TO OBTAIN EXPERIMENTAL RENAL HYPERTENSION. SIMILAR EXPERIMENTS, WHICH CONTRIBUTED TO THE DEVELOPMENT AND PROGRESS IN THE STUDY OF HYPERTENSION, WERE MADE BY N. GOLDBLATT AND CO-WORKERS ON A LARGER SCALE ONLY IN 1934. SERGEY P. BOTKIN DID NOT RULE OUT DIFFUSE NEPHRITIS WITH A PREDOMINANCE OF THE INTERSTITIAL OR PARENCHYMAL COMPONENT. IT IS SHOWN THAT HE WAS A TALENTED CLINICAL PHYSICIAN AND AN AMAZING DIAGNOSTICIAN. S.P. BOTKIN WAS AN EXCELLENT TEACHER. EACH OF HIS LECTURES GAVE PAUSE FOR THOUGHT, THREW GRAIN OF TRUTH, AN IDEA, A BIG STIMULATING THOUGHT FOR THE AUDIENCE. DOCTORS, LEAVING THE AUDIENCE AFTER HIS LECTURES, ALWAYS RECEIVED A NEW PERSPECTIVE, AND THEREFORE S.P. BOTKIN WAS CONSIDERED ONE OF THE BEST CLINICAL TEACHERS OF HIS TIME AND THE "FOUNDING FATHER" OF A BRILLIANT SCIENTIFIC SCHOOL OF THERAPISTS IN OUR COUNTRY.

KEY WORDS: S.P. BOTKIN, BIOGRAPHY, SCIENTIFIC SCHOOL, CLINICAL LECTURES, "RENAL HYPERTENSION", "MOBILE KIDNEY", "DIFFUSE NEPHRITIS"

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Source of funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Morgoshiya T.Sh., Turabova N.M., Kalashnikova V.D. The life and scientific outlook of Sergey P. Botkin (1832–1889), a classic of Russian medicine, an outstanding scientist, teacher and clinical physician. To the 190th anniversary of his birth. Clinical Nephrology. 2022; 1:102–108

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.102-108>

«Наукой предупреждать болезни и лечить больного».

С.П. Боткин

Наша страна и медицинская общественность в 2022 г. отмечают 190-летие со дня рождения крупнейшего российского клинициста, основоположника отечественной клиники внутренних болезней Сергея Петровича Боткина, родившегося 5 (17) сентября 1832 г. В 1850 г. он поступил на медицинский факультет Московского университета и окончил его в 1855-м со степенью лекаря с отличием и с правом на получение звания доктора медицинских наук (рис. 1) [1].

Полагаем, что молодое поколение врачей, кадры отечественных терапевтов, с большой пользой для себя ознакомятся с жизнью и творчеством профессора С.П. Боткина, особенно с его замечательными лекциями, отражающими образ гениального ученого, клинициста и учителя. Здесь же мы постараемся очень кратко и сжато изложить ключевые этапы деятельности этого «мастера клинической медицины».

Весьма интересна непосредственно биография С.П. Боткина. Дед его был крестьянином Псковской губернии, но отец его уже был крупным частоторговцем, представителем именитого московского купечества. Отец был дважды женат, и семья насчитывала 25 детей. Среди них выделялся старший сын, В.П. Боткин, человек большой культуры, который имел тесную связь с лучшими представителями тогдашней интеллигенции, с кружком, в который входили Т.Н. Грановский, М.А. Бакунин, В.Г. Белинский и др. Одна из дочерей Петра Боткина, Мария, была замужем за поэтом А.А. Фетом [2].

С.П. Боткин, бывший одним из младших в семье, рос и воспитывался не столько в купеческой атмосфере, сколько в культурной среде, и это оказало очень большое влияние на его мировоззрение, характер и личность. Окончив гимназию, он хотел поступить на математический факультет, но ему это не удалось, т.к. в то время доступ на такие факультеты был закрыт детям разночинцев и прием был весьма ограничен. Это обстоятельство, к счастью для российской медицины и клиники, привело С.П. Боткина на медицинский факультет. То было время конца царствования Николая I — «Николая Палкина», как его называли, — мрачная эпоха реакции [2].

Рис. 1. Профессор С.П. Боткин



Интересно напомнить, что происходило тогда в Московском университете. Там были, по словам профессора Р.А. Лурья, за исключением одного-двух бездарных профессора, люди, которые учили студентов по запискам, составленным лет 20 назад, вроде катехизиса, в виде вопросов и ответов. Это были люди, совершенно оторванные от мировой культуры, т.к. во времена Николая I пробраться за границу было невозможно. Россия была окружена «рогатками» и преградами, которые ставило царское правительство, чтобы не допустить в Россию революционные идеи Великой французской революции и революции 1814 г. [2]. Право выехать за границу могли получить только очень богатые и высокопоставленные люди. Русская медицинская наука того времени, если ее можно так называть, была оторвана от мировой науки, это была своеобразная и замкнутая «наука». В клинике не применялся термометр; перкуссия и аускультация считались шарлатанством. Московская профессура считала, что русским врачам вообще незачем ехать за границу, что русская наука всего достигла, она закончена, совершенна и лучше нее не может быть.

Среди учителей С.П. Боткина можно выделить два выдающихся человека и ученых. Один из них — хирург профессор Ф.И. Иноземцев (рис. 2). Это был талантливейший клиницист, знаменитый практик, однако больше сдвинувший по больным и мало бывавший в клинике. О нем очень тепло отзывался С.П. Боткин в своих письмах. Другой — анатом и физиолог профессор И.Т. Глебов, известный тогда ученый, человек большой культуры, чрезвычайно строгий в отношении оценки знаний, не пропускавший никого на экзамене на доктора медицины, т.к. считал, что нет достойных людей, которые могли бы быть докторами этой науки (рис. 3) [2, 3].

Эти два великих человека имели большое влияние на С.П. Боткина.

У Сергея Петровича возникла мысль поехать за границу (1856), чтобы войти в «соприкосновение» с европейской наукой [4, 5]. Эту мысль поддерживал в нем Ф.И. Иноземцев. Любопытно отметить, что когда С.П. Боткин собирался за границу, Ф.И. Иноземцев не мог даже рекомендовать ему, куда и к кому ехать учиться. Кенигсберг был первым городом, куда

Рис. 2. Профессор Ф.И. Иноземцев



Рис. 3. Профессор И.Т. Глебов



попал молодой С.П. Боткин, и там он впервые услышал имя Рудольфа Вирхова, гремевшее в то время в ученом мире Европы.

Если мы перенесемся в ту эпоху, главным образом в Германию, то непременно отметим, что там по тем временам широк был расцвет науки. Успехи физиологии, ботаники, гистологии и вообще всех естественных наук имели следствием возникновение научной медицины.

Под влиянием Мари Франсуа Ксавье Биша во Франции, Карла Рокитанского в Вене возникли знаменитые медицинские школы. Представителем школы, придерживавшейся анатомического и морфологического направлений, был Рудольф Вирхов в Германии, во главе другой школы — экспериментальной физиологии — в Париже стоял знаменитый профессор Клод Бернар.

Талантливый, изумительный С.П. Боткин сразу увлекся идеями Р. Вирхова. Мысли немецкого ученого тогда чрезвычайно соответствовали мировоззрению Сергея Петровича, его готовности воспринять их, и он стал днями и ночами работать в институте Р. Вирхова. Одновременно посещал лекции Людвиг Траубе — большого клинициста и ученого — новатора того времени [5].

С.П. Боткин целиком «окунулся» в научную медицину. Он старался получить все, что можно, много работал над собой, хорошо владел языками. Он работал в лаборатории Феликса Готте-Зейлера, известного химика, который привел его к химическому пониманию патологического процесса. Затем он переехал в Вену, где работал у знаменитого физиолога Людвиг; из Вены — в Париж, где слушал лекции Клода Бернара и Армана Труссо.

Таким образом С.П. Боткин по существу получил свое начальное научно-медицинское образование за границей и у крупнейших ученых того времени — физиологов, химиков, патологов и клиницистов.

В царствование Александра II (1855–1881) был лозунг «Освободить студентов Медико-хирургической академии от засилья немецких профессоров». Они пренебрежительно относились к русским, считая их варварами и медицины у них нет [2]. И молодой русский ученый по возвращении из-за границы (1860) был приглашен в Медико-хирургическую академию в Петербурге в качестве адъюнкта к профессору П.Д. Шиндлерскому, а затем в связи с уходом в отставку основного профессора, мало даровитого человека, С.П. Боткину дали кафедру терапевтической

клиники и утвердили его ординарным профессором (1861). С того момента до конца жизни он не покидал академии [5]. Здесь молодой С.П. Боткин стал работать с энтузиазмом, и его талант расцвел. В клинике он создал химическую и экспериментальную лабораторию, причем надо отметить, что тогда это была первая лаборатория в самой клинике не только у нас в России; такого рода лабораторий при клиниках не было в то время даже во многих зарубежных университетах.

Сергей Петрович работал чрезвычайно упорно, и с того времени имя его получает большую популярность среди студенчества и врачей, о чем свидетельствует следующий факт. Когда С.П. Боткину не хотели «дать» кафедру, студенты и врачи подали в академию рапорт-прошение, в котором указывали, что в интересах русской науки именно С.П. Боткину должна быть предоставлена эта кафедра. Назначение было быстро получено, и Сергей Петрович начал организовывать клинику на основах современной ему медицинской науки.

Как это ни покажется странным, С.П. Боткин как ученый писал мало. Лично у него (без соавторов) было всего 15 научных работ, из них особенно выделялась одна работа на тему «Случай тромбоза venae portae». Это был блестящий для того времени диагноз, создавший большую популярность молодому ученому в медицинских кругах.

С.П. Боткин и его подопечные опубликовали более 100 научных работ, посвященных только практическим вопросам терапии больных, из которых около 40 стали в результате докторскими диссертациями. Величие и гениальность профессора С.П. Боткина состоит в том, что он первым из отечественных клиницистов организовал самую весомую и передовую научную школу терапевтов в России ценой огромного труда и таланта. Он «воспитал» более 100 учеников, из которых 45 возглавили клинические кафедры в вузах не только Петербурга, но и других городов нашей страны [5]. Почти все они были исключительно одаренными и талантливыми людьми, оставившими огромный след в нашей науке. Назовем только некоторые имена его учеников, и уже из одного этого перечисления станет очевидно, что дала стране школа Сергея Петровича. Его учениками были прежде всего терапевты, возглавлявшие крупнейшие кафедры: Н.А. Виноградов, В.А. Манассеин, В.Г. Лашкевич, Ю.Т. Чудновский, С.М. Васильев, Л.В. Попов, С.В. Левашов, В.Т. Покровский, В.Н. Сиротинин, М.М. Волков, Н.Я. Чистович, М.В. Яновский и др. Но надо сказать, что из его школы вышли не только терапевты. Учениками С.П. Боткина были видные врачи других специальностей, например Н.П. Симановский, оториноларинголог, Т.П. Павлов, дерматовенеролог, И.П. Павлов, гениальный русский физиолог, К.В. Воронцов, физиолог, С.М. Лукьянов, патолог и др. Его ученики возглавляли как клинические, так и теоретические кафедры [2, 5]. Вот почему с полным основанием можно сказать, что он первый создал не только российскую научную клинику, но и научную медицину. Эта его огромная заслуга, на наш взгляд, еще недостаточно оценена на сегодняшний день [4].

Сергей Петрович имеет также большие литературные заслуги. Он создал Клинический архив внутренних болезней, Еженедельную клиническую газету, причем надо сказать, что все это он делал на собственные средства. Его журналы пользовались в XIX столетии большой и заслуженной славой [1].

Вот вкратце те основные факты из биографии С.П. Боткина, которые необходимо знать, чтобы понять, что он сделал для клиники и для российской научной медицины.

Напомним также, что одновременно с ним работал другой великий русский терапевт, Г.А. Захарьин (рис. 4). Он также учился за границей. Он был очень талантлив, но вследствие своего консерватизма мало взял от своих зарубежных учителей и продолжал в клинике строить школу врача-эмпирика, гиппократика. С.П. Боткин же принес в клинику прежде всего элементы физиологии как ученик К. Бернара и Людвиг, элементы патологической анатомии, хорошо усвоенные им у Р. Вирхова, и химии, которую он изучал у Ф. Гоппе-Зейлера. Таким образом он перенес в клинику основы медицины, созданные в Европе во второй половине XIX столетия, поэтому он переделал эмпирическую в действительно научную клинику [2].

Для большей ясности приведем установки из лекции С.П. Боткина, напечатанной в № 8 «Медицинского вестника» в 1862 г. Вот что писал тогда Сергей Петрович [6]:

«Чтобы избавить больного от случайностей, а себя от лишней угрызенной совести и принести истинную пользу человечеству, неизбежный для этого путь есть путь научный, по которому вы пошли от самого начала и который не должны оставлять, приступая к практической медицине, а потому в клинике вы должны научиться рациональной практической медицине, которая изучает больного человека и отыскивает средства к излечению или облегчению его страданий, а потому занимает одно из самых почетных мест в ряду естествознания». В этом заслуга С.П. Боткина: он медицину переносит в естествознание, он делает из нее обоснованную науку — то, чего до того времени еще не было. «А если практическая медицина должна быть поставлена в ряд естественных наук, то понятно, что приемы, употребляемые в практике для исследования, наблюдения и лечения больного, должны быть приемами естествоиспытателя, основывающего свое заключение на возможно большем количестве строго и научно наблюдаемых факторов. Поэтому вы поймете, что научная практическая медицина, основывая свои действия на таких заключениях; не может допускать произвола, иногда тут и там проглядывающегося под красивой мантией искусства, медицинского чутья, такта и т.д.». «Представляющийся больной есть предмет нашего научного исследования, обогащенного всеми современными методами; собравши сумму анатомических, физиологических и патологических фактов данного субъекта, группируя эти факты на основании ваших теоретических знаний, вы делаете заключение, представляющее не диагностику болезни,

а диагностику больного, ибо, собирая факты, представляющиеся в исследуемом субъекте, путем естествоиспытателя, вы не только получите патологические явления того или другого органа, на основании которых дадите название болезни, но вместе с этим вы увидите состояние всех остальных органов, находящихся в большей или меньшей связи с заболеваниями и видоизменяющихся у каждого субъекта. Вот эта-то индивидуализация каждого случая, основанная на осязательных научных данных, и составляет задачу клинической медицины и вместе с тем самое твердое основание лечения, направленного не против болезни, а против страдания больного. Частная терапия рисует вам отдельные болезни, указывая на лечение их; клиническая же медицина представляет нам эти болезни на отдельных индивидуумах со всеми особенностями, вносимыми в историю болезни известной индивидуальностью больного. Частная терапия говорит нам, что при воспалении легкого употребляют кровопускание, рвотный камень, наперсточную траву и пр., клиническая же медицина, основанная на индивидуализации случая, говорит: Петру сделайте *venae sectionem*, Ивану дайте *digitalis* и пр. Из этого вы видите, что основанием клинической медицины служит самое подробное исследование данного случая, которое если не всегда будет иметь приложение к лечению в настоящее время, то послужит впоследствии наилучшим материалом для будущей, более счастливой терапии».

Вот где огромное предвидение «великого мастера» и выдающегося практика медицины!

Это именно то, что мы сегодня называем антропатологией — болезнью всего человека; ведь это и есть то, что в самое последнее время мы называем антроподиагностикой; ведь именно это мы понимаем, когда говорим об антропотерапии. Если перенестись во времена С.П. Боткина, то надо признать, что все это является огромным гениальным клиническим предвидением. Надо справедливо отметить, что таких ценных и удивительных предвидений у С.П. Боткина было очень много; они на «каждом шагу» встречаются в его лекциях; подчеркнем здесь только некоторые, важнейшие из них; хотя их очень много [2, 7]:

Первое — о значении периферического сердца — это же идея функциональной патологии в клинике. Эта идея, проводимая только в последнее время, еще далеко не является достоянием всех врачей. Наша советская медицина позднее в этом отношении сделала очень много, вложив новые методологические установки в учение о роли функции в клинике внутренних болезней и построив учение о периферическом кровообращении.

Второе — ученик Р. Вирхова, С.П. Боткин очень рано все же увидел причины расхождения клинического и анатомического диагнозов и говорил: «Можно найти весьма значительные расстройства в организме без особенно резких ощущений со стороны больного, и, наоборот, весьма незначительные патологоанатомические изменения могут сопровождаться бесконечным рядом различного рода жалоб». Предвидение это, целиком оправдавшееся впоследствии, свидетельствует опять-таки о большой роли, которую Боткин придавал в клинике функции органа или системы органов.

Третье — о значении нервной системы для понимания патогенеза и лечения болезней сердца. Тогда говорили только о грубых органических изменениях сердца. Теперь мы говорим, что ряд заболеваний, как, например, грудная жаба, связан с патологией вегетативной нервной системы. Боткин, между прочим, говорит не только о периферической нервной системе, но и о центральной

Рис. 4. Профессор Г.А. Захарьин



ной, что с точки зрения современной теории медицины имеет, как известно, огромное значение.

Четвертое — учение о роли инфекции в желчнокаменной болезни и ее лечении. Тогда роль инфекции и микроорганизма не вошла еще в сознание врачей. Боткин первый заговорил об инфекционном холецистите, занимающем теперь ведущее место в учении о холецистопатии.

Пятое — чрезвычайно любопытное учение С.П. Боткина об инфекционном происхождении желтухи. Инфекционная желтуха позднее получила название болезни Вейля, по праву же она должна была бы называться болезнью Боткина. Мы знаем теперь, что ряд желтушных состояний кроме болезни Вейля является инфекционным заболеванием.

В условиях лаборатории профессора С.П. Боткина его учеником Я.Я. Столыпиным (1879) впервые был применен опыт наложения зажимов на почечную артерию. Это позволило получить ренальную гипертонию в эксперименте. Аналогичные опыты, способствовавшие развитию и прогрессу в изучении гипертонии, были произведены Н. Goldblatt et al. лишь в 1934 г. в более широком масштабе [5].

Говоря о нефритах, уместно подчеркнуть, что Сергей Петрович не исключал существования диффузного нефрита с преобладанием интерстициального или паренхиматозного компонента. Напомним, что о подвижной почке было известно и до С.П. Боткина, но полноценное описание клинической картины, фундаментальное представление об этом заболевании и научное обоснование метода его диагностики дал именно Сергей Петрович [8]. Терапевтам также хорошо известен синдром Боткина (болезнь Боткина), который представлен эпидемическим вирусным паренхиматозным гепатитом [3, 5].

Мы отметили только некоторые блестящие предвидения С.П. Боткина как мыслителя, ученого и клинициста. Если читать его лекции [6], то сплошь и рядом найдете сотни блестящих мыслей и концепций, которые появлялись у этого великого «мастера клиники», подтвердились в практической жизни и в эксперименте научной медицины только через 80–90 лет.

Из всего этого очевидно, что С.П. Боткин является крупнейшим ученым всех времен. Он писал мало, но зато руководил массой научных работ. Он иногда выступал с небольшими речами, которые сохранились и теперь имеют очень большое значение: например, о роли врача, о течениях и направлениях в клинике. Все они заслуживают в настоящее время самого глубокого изучения студентами и врачами. Итак, из всего сказанного совершенно очевидно, что С.П. Боткин вполне заслужил право считаться создателем российской научной медицины, одним из величайших ученых, не замкнувшихся в тесных рамках клинициста-терапевта. Именно то, что у этого человека был чрезвычайно широкий «размах» мысли и творчества, что у него была величайшая способность синтеза, что он «парил мыслями» много выше своего времени, и привело к тому, что у него было очень много врагов. Это обстоятельство характерно для истории всякой науки, особенно для истории медицины. Такое всегда случается в отношении новаторов. Они имеют бесчисленное количество врагов среди людей низкого ума, которые не могут оценить их таланта. Французский писатель XVII в. Франсуа де Ларошфуко писал: «Люди недалекие обычно осуждают все, что выходит за пределы их кругозора». В частности, так было и в отношении С.П. Боткина. Когда он, например, заболел брюшным тифом, его противники разнесли слух, будто после этой болезни он сошел с ума; но ему легко было доказать уже

первыми лекциями, что он все еще полностью сохранил свой большой творческий ум. Сергей Петрович перенес весьма серьезные преследования, и это разрушило его крепкое здоровье.

Особенность его таланта заключалась в том, что, будучи аналитиком, он вместе с тем был и большим синтетиком. Между прочим, такое направление ума, такой широкий охват в клинике и в медицине встречаются весьма редко. С.П. Боткин умел, с одной стороны, научно анализировать факты с точки зрения физиологии и химии, с другой — обобщать эти факты, синтезировать их. Эти способности делают его одним из крупнейших людей XIX в. в нашей стране.

Таков был Сергей Петрович как ученый.

Но С.П. Боткин был и учителем, и в деле преподавания ему пришлось много создать, но и много перестрадать. Долго еще и после него продолжался большой спор между московской школой, во главе которой стоял профессор Г.А. Захарьин, и петербургской, во главе которой стоял С.П. Боткин. Имеющаяся по этому поводу литература весьма интересна; дискуссия была острой и не всегда беспристрастной. Так, например, С.П. Боткина обвиняли в том, что он предлагает изучать только факты, подлаживаясь изучению с точки зрения естественных наук, что будто он подходит к больному только как экспериментатор, не считаясь с субъективными ощущениями больного. Это было неверно. В своих лекциях ученый очень часто останавливался на субъективных жалобах больных. Если он много говорил о роли психики, например, в происхождении хлороза, то он, разумеется, не мог игнорировать субъективные ощущения больного [2].

Второй оговор заключался в том, что С.П. Боткин будто не признавал терапии. Он, по сути дела, признавал только рациональную терапию. И в настоящее время мы еще не всегда и не везде знаем, что является в данном случае рациональной терапией, а тогда ее и вовсе не знали. Поэтому о С.П. Боткине говорили, что он нигилист в терапии. Представителем нигилизма в медицине в Европе был, например, видный австрийский врач XIX в. Юзеф Дитль, который говорил: если мы не знаем причины заболевания и не можем ее изучить, то не можем и считаться с таким заболеванием и лечить его; верно, только то, что является глубоководным методом естественных наук; можно считать только с тем, что знаешь от начала до конца. С.П. Боткин не шел по этому пути и дал исключительно любопытные терапевтические указания. Так, например, говоря о желчнокаменной болезни, он отмечал, что это заболевание хорошо лечат в народе растительным маслом. Он подчеркивал, что народные средства должны применяться, если опыт их оправдывает. Таким образом, и это обвинение в нигилизме в терапии можно считать тоже несостоятельным. По мнению известного советского терапевта и гастроэнтеролога профессора Романа Альбертовича Лурья, все научные права на признание имеет петербургская школа, так как именно она и была научной школой, а московская школа хотя и была школой большого таланта, но сугубо эмпирической. Этот спор, по словам Р.А. Лурья, решается больше в пользу Сергея Петровича, хотя в настоящее время мы должны применить в нашей практике и метод Г.А. Захарьина, и метод С.П. Боткина [2].

С.П. Боткин был осторожным терапевтом, и мы должны в этом брать с него пример. Он требовал осторожного и вдумчивого подхода к применению тех или иных средств, в частности, он отрицательно относился к спекулятивным терапевтическим средствам, которые в большинстве случаев себя не оправдывают.

И с этой точки зрения С.П. Боткин был большим терапевтом, но рационалистом.

С.П. Боткин держался в стороне от всякой политики; он не был общественным деятелем, но в то же самое время, когда ему было поручено быть председателем городской больничной комиссии, когда его сделали почетным попечителем всех городских больниц, он оставляет частично клинику, пренебрегает огромной практикой и начинает с большим рвением и интересом этим заниматься. Надо сказать, что он внес большой вклад в больничное дело. Знаменитая Барачная больница им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге говорит о том, как много в этой области он сделал (рис. 5). Его большой заслугой стала организация борьбы с эпидемиями, и здесь С.П. Боткин проводил свою любимую идею борьбы со скрытыми и ранними формами болезней. То, что с таким успехом проводилось позже в Советском Союзе, было любимым делом С.П. Боткина, и он этим внес много ценного в свое время в развитие здравоохранения.

Заканчивая краткий очерк жизни и деятельности большого врача и гуманиста XIX в., мы должны отметить, что С.П. Боткин, несомненно, был крупнейшей фигурой того столетия. Он был талантливейшим клиницистом и изумительным диагностом. С.П. Боткин был прекрасным преподавателем. Каждая его лекция заставляла задуматься, бросала аудитории зерно истины, идею, большую стимулирующую мысль. Выходя из аудитории после его лекций, коллеги всегда получали новую перспективу, определенный научный багаж, поэтому С.П. Боткин считался одним из лучших клиницистов — преподавателей своего времени.

Скончался выдающийся терапевт и ученый-новатор 12 (24) декабря 1889 г. в г. Ментона (Франция). Похоронили

Рис. 5. Барачная больница имени С.П. Боткина в Санкт-Петербурге

С.П. Боткин положил начало санитарному организации в Санкт-Петербурге. С первых лет существования Александровской барачной больницы становится её попечителем по врачебной части (отсюда и название, употребляемое в Санкт-Петербурге — Боткинские барачки — бывшая клиника инфекционной больницы им. С.П. Боткина). Во многом именно благодаря деятельности С.П. Боткина появилась первая санитарная карета, как прообраз будущей «Скорой помощи».



Рис. 6. Могила С.П. Боткина в Санкт-Петербурге



С.П. Боткина в Санкт-Петербурге на Новодевичьем кладбище (рис. 6).

Резюмируя, отметим, что Сергей Петрович, несомненно, был великим и признанным «мастером клиники». Кроме того, он стал своеобразным «мостом», сохранив традиции своих великих учителей, знаменитых ученых прошлого, и передав их своим многочисленным ученикам со всей страны. В отечественной медицине выдающихся специалистов клиники внутренних болезней, к сожалению, было не так уж много: профессора С.П. Боткин, Г.А. Захарьин, А.А. Остроумов, В.П. Образцов, Ф.Г. Яновский, Н.Д. Стражеско — пожалуй, этими именами и исчерпывается старое поколение «гигантов терапии». Еще Гиппократ и врачи Древней Индии были носителями идей клиники внутренних болезней, и, несомненно, у этих великих клиницистов должны учиться мы и наше молодое поколение медиков. Георг Вильгельм Фридрих Гегель говорил: «Тот, кто не читал древних, не знает красоты», так и мы можем сказать: кто не читал великих творений вышеуказанных личностей, тот не может считаться образованным и грамотным терапевтом. Новое поколение врачей должно хорошо уметь сочетать наше богатое современное с великими образцами старой и классической культуры, чтобы вести вперед и совершенствовать славную отечественную практическую медицину.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гукасян А.Г. С.П. Боткин — основоположник русской клиники внутренних болезней (к 50-летию со дня смерти). Сов. мед. 1940;5-6:8-11. [Gukasyan A.G., S.P. Botkin — founder of the Russian clinic of Internal Diseases (To the 50th anniversary of his death). Sov. med. 1940;5-6:8-11 (In Russ).]
2. Лурья Р.А. С.П. Боткин — ученый, клиницист, учитель. Речь, произнесенная на конференции терапевтического факультета ЦНУ, посвященная памяти С.П. Боткина, 17.XII.1939. [Luria R.A. S.P. Botkin — scientist, clinician, teacher. Speech delivered at the conference of the Therapeutic Faculty of CIU, dedicated to the memory of S.P. Botkin, 17.XII.1939. (In Russ).]
3. Аранкин М.И., Фарбер В.Б., С.П. Боткин, 1832–1889. М., 1948. 132 с. [Arinkin M.I., Farber V.B., S.P. Botkin, 1832–1889. M., 1948. 132 p. (In Russ).]
4. Безоголовый А.Н. С.П. Боткин, его жизнь и врачебная деятельность.

- СПб., 1892. 79 с. [Belogolov A.N., S.P. Botkin, his life and medical activity. St. Petersburg, 1892. 79 p. (In Russ)].
5. Большая медицинская энциклопедия. Под редакцией Б.В. Петровского. Изд. 3-е. (В 30-ти томах). Т. 3. М.: Сов. энциклопедия, 1976. 584 с. [A large medical encyclopedia. Edited by B.V. Petrovsky. Ed. 3rd. (In 30 volumes). V. 3. M., Soviet Encyclopedia, 1976. 584 p. (In Russ)].
 6. Боткин С.П. Клинические лекции. Вып. 1. СПб., 1888. 200 с. [Botkin S.P. Clinical lectures. Issue 1. St. Petersburg, 1888. 200 p. (In Russ)].
 7. Боткин С.П. О сократительности селезенки и об отношении заразных болезней к селезенке, печени, почкам и сердцу. СПб.: 1875. 122 с. [Botkin S.P. About the contractility of the spleen and about the relation of infectious diseases to the spleen, liver, kidneys and heart. St. Petersburg: 1875–122 p. (In Russ)].
 8. Курс клиники внутренних болезней. Проф. терапевт, клиники С.-Петербург. мед.-хирург. акад. С.П. Боткин. Вып. 1–3. СПб.: 1867–1875. 23с.
 9. The course of the clinic of internal Diseases / Prof. Therapist, clinics of St. Petersburg. med. — surgeon. akad. S.P. Botkin. Issues 1–3 St. Petersburg: 1867–1875. 23p. (In Russ)].

Поступила 20.01.2022

Принята в печать 07.02.2022

Received 20.01.2022

Accepted 07.02.2022

Информация об авторах:

Моргошья Тамара Шахроевич — к.м.н., доцент, хирург-онколог, Санкт-Петербургская больница РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: temom1972@mail.ru
Orsoid.org/0000-0003-3838-177X

Турабова Наргиз Мамедрасуловна — врач-эндокринолог, СПбГБУЗ городская поликлиника № 99, Санкт-Петербург, Россия

Калашникова Валерия Дмитриевна — студентка ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России Санкт-Петербург, Россия

Information about authors:

Temuri Sh. Morgoshyu — Cand.Sci. (Med.), Associate Professor, Surgical Oncologist, St. Petersburg Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia; e-mail: temom1972@mail.ru. Orsoid.org/0000-0003-3838-177X.

Nargiz M. Turabova — Endocrinologist, St. Petersburg City Outpatient Clinic № 99, St. Petersburg, Russia

Valeria D. Kalashnikova — Student of St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

НЕКРОЛОГ / OBITUARY

ПАМЯТИ ОРЕХОВОЙ ГАЛИНЫ АЛЕКСАНДРОВНЫ (01.01.1952–07.01.2022)

Орехова Галина Александровна (01.01.1952–07.01.2022) — главный внештатный специалист-нефролог, Республика Марий Эл, заслуженный врач Республики Марий Эл.

В 1971 г. Галина Александровна окончила медицинское училище в Ижевске, работала медицинской сестрой в РКБ МЗ УР (Ижевск).

В 1977 г. окончила Ижевский медицинский институт по специальности «лечебное дело». С 1977 по 1978 г. проходила интернатуру по специальности «терапия» в терапевтическом отделении Республиканской больницы Марийской АССР в Йошкар-Оле. С 09.1978 по 09.1979 работала заведующей терапевтическим отделением Мари-Турекской ЦРБ, с 09.1979 по 01.1980 — заместитель главного врача по медицинской части в Мари-Турекской ЦРБ, с 01.1980 по 07.1980 — терапевт приемного отделения Республиканской больницы МЗ МАССР, затем с 07.1980 по 09.1989 — заведующая приемным отделением. В 1987 г. в 1-м т.о. врачом Г.А. Ореховой впервые развернуты в республике 10 нефрологических коек. Одновременно она плотно занимается пациентами с патологией почек, а в сентябре того же года открывается нефрологическое отделение на 30 коек. Г.А. Орехова становится заведующей отделением и главным внештатным специалистом-нефрологом Республики Марий Эл.

В 1990 г. РКБ располагала единственным аппаратом искусственной почки (АИП-140), который использовался пациентами с острой почечной недостаточностью; позже приобрели аппарат фирмы «Фрезениус-2008С», в связи с чем появилась возможность внедрения программного гемодиализа пациентам с терминальной почечной недостаточностью. В республике Галина Александровна активно внедряла новые методы лечения пациентов с острой и хронической патологией почек. Пользовалась авторитетом среди коллег и пациентов.

Галиной Александровной проведена огромная работа по организации и развитию нефрологической службы в республике.

За заслуги в развитии здравоохранения в Марий Эл Ореховой Галине Александровне присвоено звание «Заслуженный врач Республики Марий Эл».

Галина Александровна переболела ковидом, длительное время лечилась, но продолжала ходить на работу. Умерла дома 07.01.2022 поздно вечером, похоронили 10.01.2022. Очень жаль. Столько планов было. Пусть ей земля будет пухом, царствие небесное.

Автономова Ольга Ивановича, к.м.н.

Я живу!



ЭЛИЗАРИЯ® ЭКУЛИЗУМАБ

- Первый биоаналог экулизумаба*
- Быстро и стабильно снижает активность терминального комплекса комплемента*
- Предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией*
- Улучшает качество жизни пациентов*



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Элизария®. Регистрационный номер: ЛП-005395-110319. **Фармакодинамика.** Экулизумаб подавляет активность терминального комплекса комплемента человека, обладая высокой аффинностью к его C5-компоненту, вследствие чего полностью блокируется расщепление компонента C5 на C5a и C5b и образование терминального комплекса комплемента C5b-9. Таким образом, экулизумаб восстанавливает регуляторную активность комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), а также предотвращает избыточную активность терминального комплекса комплемента у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), где причиной заболевания является генетически обусловленная дисрегуляция системы комплемента. С другой стороны, дефицит терминального комплекса комплемента сопровождается повышенной частотой развития инфекций инкапсулированными микроорганизмами, главным образом, менингококковой инфекцией. При этом экулизумаб поддерживает содержание ранних продуктов активации комплемента, необходимых для опсонизации микроорганизмов и выведения иммунных комплексов. Лечение препаратом Элизария® сопровождается быстрым и стабильным снижением активности терминального комплекса комплемента. **Показания к применению.** Препарат Элизария® показан для лечения пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность экулизумаба подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе, атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС). **Противопоказания для применения.** Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам хомачьих или другим компонентам препарата. Период грудного вскармливания. Активная инфекция *Neisseria meningitidis*. Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). **Способ применения и дозы.** Внутривенно капельно в течение 25–45 минут для взрослых и в течение 1–4 часов для пациентов детского возраста. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 900 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. Атипичный гемолитико-уремический синдром: курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Элизария® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия: 1200 мг препарата Элизария® на 5-й неделе, с последующим введением 1200 мг препарата Элизария® каждые 14 ± 2 дней. **Применение в педиатрии.** Для пациентов с ПНГ и аГУС моложе 18 лет доза препарата Элизария® определяется в зависимости от веса ребенка. **Побочные действия.** Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. **Организация, принимающая претензии по качеству и сообщения о нежелательных реакциях от потребителей:** АО «ГЕНЕРИУМ», 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273, т/р +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14, rv@generium.ru.

Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Элизария® перед его назначением.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
*Отчет о клиническом исследовании III фазы, № ECU-PNH-III, 2016. – 285 с.

ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ФОСФАТАМИ^{†1}

VELPHORO® ▼
sucroferric oxyhydroxide



Мощный
в контроле
над фосфатами^{†1,2}



Избирательный
в связывании
фосфатов^{3,4,5}



Удобный
в применении⁶



Доступный
для пациентов⁷

ВЕЛЬФОРО®* ДЛЯ КАЖДОГО ПРИЕМА ПИЩИ



Официальный представитель в РФ
производителя Вельфоро®*

**FRESENIUS
KABI**
caring for life

**VIFOR FRESENIUS MEDICAL CARE
RENAL PHARMA**

ООО «Фрезениус Каби»

125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9

Тел.: (495) 988-45-78, факс: (495) 988-45-79

E-mail: ru-mow-info@fresenius-kabi.com

www.fresenius-kabi.ru

*В РФ препарат Вельфоро® зарегистрирован под торговым наименованием «Вельфоро® 500»

[†]Исходя из данных об изучении суточных доз фосфат-связывающих препаратов, эквивалентных активности 6,0 г карбоната кальция^{1,2}

1. Daugirdas JT, Blake P, Ing T. Bone disease. In: Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA: Handbook of dialysis, 5th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015. 2. Yaguchi A et al. Drug Res (Stuttg). 2016; 66(5):262-9. 3. Ketteler M et al. Expert Opin Pharmacother. 2016; 17(14):1073-9. 4. ВЕЛЬФОРО® 500 Инструкция по применению. 5. Sprague S. Am J Nephrol. 2016; 44:104-12. 6. Cozzolino M et al. Curr Drug Metab. 2014; 15(10):953-65. 7. Распоряжение Правительства Российской Федерации №2323 от 23.10.2017.

Представленная информация предназначена исключительно для специалистов здравоохранения и не может быть использована иными лицами, в том числе для замены консультации с врачом и для принятия решения о применении препарата. Представленная в настоящем материале продукция Компании имеет противопоказания к применению, перед использованием необходимо ознакомиться с инструкцией

Реклама

VEL-2018-MAR-033-02 25.06.2020