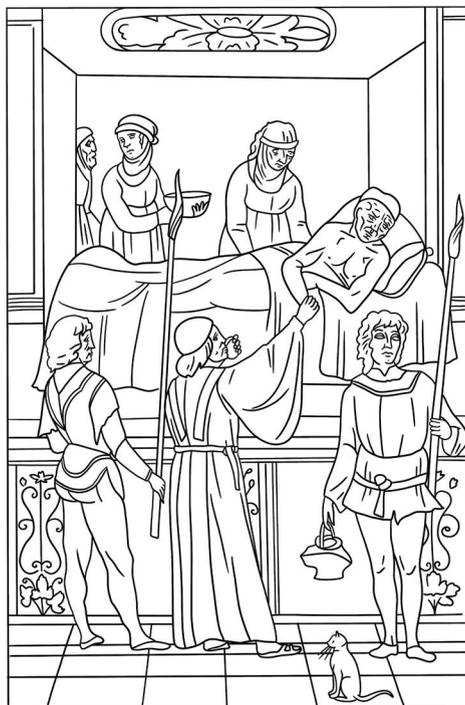


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—
6.2022

CONSILIUM | OmniDoctor
MEDICUM

«Терапевтический архив» –
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии
(ВАК) Министерства образования и науки РФ
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)
n.lazareva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)
j.astrakhantseva@omnidocor.ru

Адрес редакции: 125252, Россия,
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:
e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 24.06.2022
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 7500 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Буки Веди»
117393, Москва, ул. Профсоюзная, 56

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

6.2022

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАН
«Терапевтический архив»
награжден медалью
С.П. Боткина



На XIII Международной
профессиональной выставке «Пресса»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»

Вопросы нефрологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),

J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum
Publisher’s address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)

j.astrakhantseva@omnidocor.ru

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 24.06.2022

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 7500 copies.

Free price

Printing House:

Buki Vedi

56 Profsoyuznaya st., Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

6.2022

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of nephrology

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Academician of RAS

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), VI. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*И.Н. Бобкова, С.В. Моисеев, Л.В. Лысенко,
Е.С. Камышова*
Волчаночный нефрит в XXI веке

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.В. Карунная, В.А. Добронравов
Ремиссии и прогрессирование С3-гломерулопатии

*К.С. Гречухина, Н.В. Чеботарева, Л.Г. Жукова,
Т.В. Андросова, В.В. Карпов, Т.Н. Краснова*
Ранние биомаркеры нефротоксичности анти-VEGF
противоопухолевых препаратов

*Ф.У. Дзгоева, О.В. Ремизов, В.Х. Боцьева,
В.Г. Голоева, Н.Г. Малахова, З.Р. Икоева*
Клиническое значение сывороточных
концентраций остеопротегерина и склеростина
в оценке сосудистой кальцификации
при хронической болезни почек С3–С5Д стадии

*А.С. Бернс, Е.Н. Советников, Н.В. Чеботарева,
С.А. Бернс, А.Д. Солонкина, С.В. Гуляев,
В.В. Краева, С.В. Моисеев*
Оценка нарушений гемостаза с использованием
теста тромбодинамики у больных хроническим
гломерулонефритом с нефротическим синдромом

*А.А. Щепалина, Н.В. Чеботарева,
А.А. Китбалиян, П.П. Потапов, А.А. Нартова,
Л.А. Акулкина, М.Ю. Бровко, В.И. Шоломова,
С.В. Моисеев*
Факторы риска повреждения почек у пациентов
с острой коронавирусной инфекцией COVID-19

*М.М. Танащян, А.А. Раскуражев,
К.Я. Заславская, П.И. Кузнецова, И.Ю. Меркулова*
Новые возможности нейропротективной терапии
пациентов в остром и раннем восстановительном
периоде ишемического инсульта

*Л.Ю. Милованова, М.В. Таранова, А.В. Волков,
С.Ю. Милованова, В.Д. Бекетов*
Соевый белок в составе малобелковой диеты –
новое направление в кардио- и нефропротекции
у пациентов с III–IV стадиями хронической
болезни почек: проспективное, рандомизированное,
контролируемое клиническое исследование

Электронная статья.

EDITORIAL ARTICLE

713 *Irina N. Bobkova, Sergey V. Moiseev, Lidia V. Lysenko,
Elena S. Kamyshova*
Lupus nephritis in the XXI century

ORIGINAL ARTICLES

718 *Anna V. Karunnaya, Vladimir A. Dobronravov*
Remissions and progression of C3 glomerulopathy

725 *Katerina S. Grechukhina, Natalia V. Chebotareva,
Liudmila G. Zhukova, Tatiana V. Androsova,
Vladimir V. Karpov, Tatiana N. Krasnova*
Urinary biomarkers of kidney injury in patients treated
with anti-VEGF drugs

731 *Fatima U. Dzgoeva, Oleg V. Remizov,
Victoria Kh. Botcieva, Victoria G. Goloeva,
Nina G. Malakhova, Zarina R. Ikoeva*
Clinical significance of serum levels of osteoproteherin
and sclerostin in assessment of vascular calcification in
chronic kidney disease stage 3–5

738 *Angelina S. Berns, Egor N. Sovetnikov,
Natalia V. Chebotareva, Svetlana A. Berns,
Alena D. Solonkina, Sergei V. Guliaev,
Valentina V. Kraeva, Sergey V. Moiseev*
Evaluation of hemostasis disorders using the
thrombodynamic test in patients with chronic
glomerulonephritis with nephrotic syndrome

743 *Anastasia A. Shchepalina, Natalia V. Chebotareva,
Aram A. Kitbalian, Pavel P. Potapov,
Anna A. Nartova, Larisa A. Akulkina,
Mikhail Yu. Brovko, Victoria I. Sholomova,
Sergey V. Moiseev*
Risk factors of kidney injury in patients
with COVID-19

748 *Marine M. Tanashyan, Anton A. Raskurazhev,
Kira Ia. Zaslavskaya, Polina I. Kuznetsova,
Irina Yu. Merkulova*
New opportunities for neuroprotective therapy
of patients in the acute and early recovery period
of ischemic stroke

756 *Ludmila Yu. Milovanova, Marina V. Taranova,
Alexey V. Volkov, Svetlana Yu. Milovanova,
Vladimir D. Beketov*
Soy protein as part of a low-protein diet is a new
direction in cardio- and nephroprotection in patients
with 3B–4 stages of chronic kidney disease:
prospective, randomized, controlled clinical study

Published online.

В.А. Коханчук, А.В. Скворцов, Е.М. Щеголева, Е.И. Кузнецова, П.И. Новиков, Е.С. Столяревич, В.А. Варшавский, С.В. Моисеев, Н.М. Буланов
Роль биопсии почки в определении тактики ведения пациентов ревматологического отделения: ретроспективное исследование

763 Valeria A. Kokhanchuk, Alexey V. Skvortsov, Elena M. Shchegoleva, Ekaterina I. Kuznetsova, Pavel I. Novikov, Ekaterina S. Stoliarevich, Vladimir A. Varshavsky, Sergey V. Moiseev, Nikolay M. Bulanov
Impact of kidney biopsy on the management of patients in the rheumatology department: retrospective study

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.В. Лебедева, Н.В. Чеботарева, В.Д. Бекетов
Трудности диагностики и лечения поражения почек у пациента с генерализованным саркоидозом, перенесшего COVID-19

769 Marina V. Lebedeva, Natalia V. Chebotareva, Vladimir D. Beketov
Diagnostic and treatment difficulties in kidney damage in the patient with generalized sarcoidosis during COVID-19. Case report

ОБЗОРЫ

Е.С. Камышова, Т.А. Семерюк, И.Н. Бобкова
Современные представления о роли системы комплемента при мембранозной нефропатии

772 Elena S. Kamyshova, Tatyana A. Semeryuk, Irina N. Bobkova
Modern view on the complement system role in membranous nephropathy

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Е.В. Архипов, Р.В. Гарипова, Л.А. Стрижаков, И.Н. Бобкова, Н.А. Таирова
Поражение почек от воздействия свинца: исторические аспекты

777 Evgenii V. Arkhipov, Railia V. Garipova, Leonid A. Strizhakov, Irina N. Bobkova, Nazife A. Tairova
Kidney damage caused by lead exposure: historical aspects

В.И. Бородулин, Е.Н. Банзельюк, А.В. Тополянский
К истории специализации в клинике внутренних болезней: о роли С.С. Зимницкого (Казань) в становлении нефрологии в СССР

781 Vladimir I. Borodulin, Egor N. Banzelyuk, Aleksey V. Topolyanskiy
On the history of specialization in the clinic of internal diseases: the role of S.S. Zimnitsky (Kazan) in the formation of nephrology in the USSR

Волчаночный нефрит в XXI веке

И.Н. Бобкова[✉], С.В. Моисеев, Л.В. Лысенко, Е.С. Камышова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Волчаночный нефрит (ВН) – наиболее частое органное поражение при системной красной волчанке (СКВ), развивающееся у 40–50% пациентов. Благодаря иммуносупрессивной терапии выживаемость больных СКВ за последние 50 лет значительно увеличилась, а доля тяжелого поражения почек в структуре причин смерти уменьшилась. Тем не менее рецидивы ВН, осложнения иммуносупрессии, ускоренный атерогенез и сопутствующие заболевания способствуют накоплению повреждения органов и увеличению риска смерти. В статье рассмотрено место поражения почек в клинической картине СКВ, а также факторы риска развития ВН и основные гистопатологические изменения в почках, обозначен ряд вопросов, решение которых необходимо для оптимизации лечения и улучшения отдаленных исходов ВН, в том числе вопрос об изменении схем патогенетической терапии с ограничением приема глюкокортикоидов и назначением препаратов со стероидосберегающей активностью, внедрение новых генно-инженерных биологических препаратов для лечения ВН и более широкое использование современных возможностей нефропротекции.

Ключевые слова: волчаночный нефрит, эпидемиология, смертность, классификация

Для цитирования: Бобкова И.Н., Моисеев С.В., Лысенко Л.В., Камышова Е.С. Волчаночный нефрит в XXI веке. Терапевтический архив. 2022;94(6):713–717. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201559

EDITORIAL ARTICLE

Lupus nephritis in the XXI century

Irina N. Bobkova[✉], Sergey V. Moiseev, Lidia V. Lysenko, Elena S. Kamyshova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Lupus nephritis (LN) is the most common organ lesion in systemic lupus erythematosus (SLE), developing in 40–50% of patients. Due to immunosuppressive therapy, the survival of patients with SLE has increased significantly over the past 50 years, and the proportion of severe kidney damage in the death structure has decreased. However, LN relapses and complications of immunosuppression, accelerated atherogenesis, concomitant diseases lead to the accumulation of organ damage and an increased risk of death. The article considers the place of kidney damage in the SLE, the risk factors for LN development, the main renal histopathological changes, it identifies a number of issues that need to be addressed to optimize treatment and improve LN long-term outcomes, including, the revision of pathogenetic therapy regimens with restriction of glucocorticosteroids and prescribing drugs with steroid-sparing activity, the integration of new drugs for LN treatment, wider use of modern nephroprotection capabilities.

Keywords: lupus nephritis, epidemiology, mortality, classification

For citation: Bobkova IN, Moiseev SV, Lysenko LV, Kamyshova ES. Lupus nephritis in the XXI century. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):713–717. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201559

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бобкова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(917)559-71-43; e-mail: irbo.mma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8007-5680

Моисеев Сергей Валентинович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Лысенко Lidia Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-1166-7308

Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-1823-0125

[✉]**Irina N. Bobkova.** E-mail: irbo.mma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8007-5680

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Lidia V. Lysenko. ORCID: 0000-0002-1166-7308

Elena S. Kamyshova. ORCID: 0000-0002-1823-0125

Место поражения почек в клинической картине системной красной волчанки

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, часто поражающее почки. Волчаночный нефрит (ВН) является наиболее распространенным, но не единственным вариантом повреждения почек при СКВ. Развивается ВН примерно у 40–50% пациентов, в большинстве случаев на ранних стадиях СКВ (в течение первых 6–36 мес), но может манифестировать уже в дебюте заболевания [1–3]. По данным аутопсий ВН обнаруживается гораздо чаще: почти у 95% пациентов с СКВ [4], а отложения иммунных комплексов в ткани почек выявляются практически у всех больных СКВ даже в отсутствие каких-либо изменений при светооптической микроскопии [5].

Несмотря на то что протеинурия и изменения осадка мочи наблюдаются у многих пациентов с СКВ, первоначально изучение поражения почек в этой популяции ограничивалось лишь анализом аутопсийного материала. Прижизненная морфологическая идентификация повреждения почек при СКВ стала возможной в конце 1950-х годов благодаря широкому внедрению пункционной нефробиопсии, а применение иммунофлуоресцентного и электронно-микроскопического исследований позволило более детально охарактеризовать эти изменения [6]. Первая морфологическая классификация вариантов гломерулярного повреждения при СКВ была предложена в 1975 г., а в 2003 г. Международное общество нефрологов и Общество почечных патологов (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/RPS) уточнили ряд ее положений.

Изучение ВН проводилось параллельно становлению иммунологии, которая определила ведущую роль аутоиммунитета в развитии СКВ. Дальнейшие исследования, в том числе молекулярно-генетические, существенно расширили представления о механизмах развития СКВ и ВН [3]. В нашей стране большой вклад в изучение СКВ внесли академик Е.М. Тареев и его ученики, профессора В.А. Насонова, О.М. Виноградова, В.В. Сура, И.Е. Тареева и др. [7]. В 1960–70-е годы большое внимание уделяли поражению почек как одному из прогностически наиболее значимых органических повреждений при СКВ. В крупном руководстве по нефрологии, опубликованном в 1972 г. под редакцией Е.М. Тареева, впервые на основе анализа течения болезни у 200 пациентов, более 10 лет наблюдавшихся в клинике терапии и профессиональных заболеваний ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), была представлена характеристика поражения почек при СКВ. И.Е. Тареева, дочь и ученица Е.М. Тареева, в главе этого руководства, посвященной ВН, писала: «Поражение почек имеет наибольшее значение среди всех волчаночных висцеритов, что объясняется как частотой нефропатий, так и их рефрактерностью к терапии. Присоединение почечного поражения говорит о напряженности иммунологических процессов» [8]. В следующей монографии «Волчаночный нефрит» (1976 г.) И.Е. Тареева детально охарактеризовала основные клинические варианты ВН, факторы, влияющие на прогноз заболевания, и обосновала подходы к лечению больных ВН, которые не утратили своего значения и актуальности до настоящего времени.

Внедрение в практику лечения ВН глюкокортикоидов (ГК) и иммунодепрессантов существенно изменило прогноз заболевания, структуру смертности и выживаемость пациентов. В то же время обозначился ряд новых вопросов, решение которых необходимо для оптимизации тера-

пии и дальнейшего улучшения отдаленных исходов СКВ и ВН [3]. В частности, ускоренное развитие атеросклероза, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и серьезные последствия длительного применения ГК диктуют необходимость пересмотра схем патогенетической терапии с ограничением приема ГК и назначением препаратов, обладающих стероидосберегающим эффектом. Кроме того, назрела необходимость пересмотра морфологической классификации ВН, поскольку классификация ISN/RPS от 2003 г. не охватывает все варианты поражения почек, что также влияет на тактику ведения пациентов с ВН.

Факторы риска развития поражения почек при СКВ

Поражение почек, как правило, возникает на фоне развернутой клинической картины и высокой иммунологической активности СКВ. К факторам повышенного риска развития ВН относят мужской пол, возраст меньше 33 лет и принадлежность к неевропеоидной расе [9–11]. Так, в США заболеваемость ВН среди представителей европеоидной расы составляет 14–23%, а среди афроамериканцев, латиноамериканцев и азиатов 34–51, 31–43 и 33–55% соответственно [3]. Именно у лиц неевропеоидной расы чаще выявляют тяжелые морфологические варианты и клинические проявления ВН, причем у чернокожих пациентов с СКВ с большей частотой определяются повышенные титры антиядерных аутоантител, тесно ассоциированных с развитием ВН [3, 9]. Причины расовых и этнических различий нуждаются в дальнейшем изучении, однако к настоящему времени уже накоплены доказательства, свидетельствующие о вкладе генетических факторов в патогенез ВН. Так, обнаружены различия в частоте встречаемости аллелей гена *FcyR2A* типа IIА (*FcyRIIA*) к иммуноглобулину G2 у чернокожих пациентов с СКВ и ВН и в контрольной группе (у пациентов без СКВ), причем носительство вариантов R131/R131 и R131/H131 гена *FcyRIIA* ассоциировано с развитием ВН. Это обусловлено снижением способности к связыванию рецептора с иммуноглобулином G2 у носителей варианта R131 и, следовательно, менее эффективным клиренсом иммунных комплексов и большим риском их отложения [3, 12]. В популяции чернокожих пациентов с ВН у носителей двух аллелей риска гена *APOL1* более чем в 2,5 раза повышен риск развития хронической почечной недостаточности (ХПН) по сравнению с лицами, у которых эти аллели риска отсутствуют [13, 14]. У представителей европеоидной расы с развитием ВН ассоциировано носительство определенных вариантов генов рецептора тромбоцитарного фактора роста А (*PDGFA*), натрий-зависимого котранспортера глюкозы (*SLC5A11*), гиалуронансинтазы 2 (*HAS2*), белка 3, индуцированного фактором некроза опухоли α (*TNFAIP3*), генов главного комплекса гистосовместимости (*HLA*) I и II классов и др. [15].

Поскольку развитие СКВ и ВН не может объясняться только носительством отдельных аллелей риска, для оценки вклада генетических факторов в определение предрасположенности к развитию ВН необходимы масштабные исследования в этнически гетерогенных популяциях пациентов.

Особенности современного течения ВН

В последние десятилетия наблюдается значительное увеличение выживаемости больных СКВ. По данным мета-анализа 125 исследований, в которых участвовали от 500 до 2 тыс. взрослых пациентов с СКВ, 5-летняя выживаемость, составлявшая в 1950–60-е годы 50–60%, в 1990-е годы увеличилась до 95%, а показатели 10- и 15-летней выживаемости

в 2008–2016 гг. достигли 89 и 82% соответственно [16]. Одновременно в структуре причин смерти существенно сократилась доля проявлений активной СКВ (с 42,4 до 12,3%), а в структуре наиболее тяжелых проявлений болезни уменьшилась доля пациентов с поражением почек (с 35–70% в 1960-е годы до 10–50% в 2000-е годы) [16]. Эти изменения в первую очередь являются отражением высокой эффективности современной терапии. Определенный вклад в улучшение выживаемости, по-видимому, также вносит рост числа пациентов с легкими формами СКВ, что, очевидно, обусловлено более ранней диагностикой заболевания.

В последние годы уменьшилась тяжесть клинической картины ВН, что привело к улучшению отдаленной почечной выживаемости [17, 18]. В когортном исследовании с участием 499 пациентов, наблюдавшихся в течение 50 лет (с 1970 по 2016 г.), отмечено снижение частоты нарушения функции почек в дебюте ВН и увеличение частоты изолированных изменений в моче [17]. Развитие ВН стало регистрироваться в более отдаленные сроки с момента манифестации СКВ, а пациенты с ВН стали старше. В отсутствие существенных изменений в гистологическом классе и индексе активности ВН статистически значимо снизился индекс его хронизации ($p=0,023$). Выживаемость без достижения терминальной ХПН (тХПН) в течение 10 лет у пациентов с ВН за период с 1970 по 2016 г. увеличилась с 87 до 99% ($p<0,0001$), а 20-летняя выживаемость с 1970 г. к началу нового тысячелетия увеличилась с 80 до 90% ($p=0,0019$).

Многофакторный анализ показал, что независимыми предикторами развития тХПН являются мужской пол, артериальная гипертензия, отсутствие поддерживающей иммуносупрессивной терапии, повышенный сывороточный уровень креатинина, а также высокие индексы активности и хронизации, сохраняющиеся при повторной биопсии через 12 мес [15, 17]. По данным метаанализа 187 исследований с участием 18 309 пациентов с ВН (1971–2015 гг.), наиболее высокий риск достижения тХПН наблюдается при ВН IV класса. В частности, в развитых странах через 15 лет тХПН достигли приблизительно 44% пациентов с ВН IV класса по сравнению с 20% пациентов с ВН V класса [18].

В 1980-е годы у пациентов с ВН произошло значимое снижение риска развития тХПН, что, по-видимому, отражает внедрение в клиническую практику циклофосфида (ЦФА), а также улучшение контроля артериальной гипертензии и протеинурии [18]. Начиная с середины 1990-х годов частота достижения тХПН пациентами с ВН стабилизировалась, а в исследованиях, проводившихся в 2000-е годы, этот показатель даже несколько увеличился. Последнее требует осмысления; необходима оценка влияния на отдаленную почечную выживаемость современных схем лечения ВН, процессов атерогенеза, ускоряемых не только воздействием традиционных факторов риска, но и применением ГК, присутствием хронического низкоактивного воспаления и т.д.

Современная оценка гистопатологических изменений в почках при СКВ

Биопсия почки по-прежнему остается «золотым стандартом» в диагностике поражения почек при СКВ, в частности идентификации ВН, выявлении признаков активности и хронизации повреждения почек, что имеет большое значение для выбора тактики лечения и оценки прогноза.

Согласно действующей морфологической классификацией ВН (11-я классификация ISN/RPS от 2003 г.) выделяют шесть классов изменений [19]: минимальный мезангиаль-

ный ВН (I класс), мезангиальный пролиферативный ВН (II класс), очаговый ВН (III класс), диффузный ВН (IV класс), мембранозный ВН (V класс) и склерозирующий ВН (VI класс). Однако на состоявшейся в ноябре 2017 г. Согласительной конференции KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по противоречивым вопросам в ведении гломерулярных болезней [20] эксперты пришли к заключению, что в данной классификации отсутствует ряд важных, оказывающих существенное влияние на характер течения болезни вариантов поражения почек, которые должны быть учтены в обновленной классификации поражения почек (в том числе тубулоинтерстициальные повреждения и сосудистые повреждения, волчаночная подоцитопатия и почечный васкулит при СКВ) [20]. В 2018 г. опубликовано экспертное мнение международной рабочей группы нефропатологов, предложившей при оценке активности и хронизации почечных повреждений при СКВ учитывать такие изменения, как мезангиальная гиперклеточность, клеточные, фиброзно-клеточные и фиброзные полулуния, фибриноидный некроз [21]. Необходима валидация модифицированных индексов активности и хронизации ВН, что, по-видимому, в ближайшем будущем окажет влияние на пересмотр его морфологической классификации.

Лечение ВН: оценка традиционных подходов и новые стратегии

Несмотря на улучшение общего прогноза, смертность пациентов с СКВ в 1,5–3 раза превышает таковую в общей популяции, причем наличие поражения почек по-прежнему остается одним из основных факторов риска смерти [2, 10]. У пациентов с ВН кумулятивная 10-летняя заболеваемость тХПН составляет 10,1%, а смертность – 5,9% [2, 22]. Эти данные позволяют предположить, что традиционные схемы лечения ВН, основанные на применении ГК и цитостатиков: ЦФА, азатиоприна, микофенолата мофетила (ММФ), ингибиторов кальциневрина (ИКН), – недостаточно эффективны. Полный ответ со стороны почек в первые 6–12 мес терапии развивается лишь у небольшой части пациентов [22–24], а во время поддерживающей терапии часто наблюдаются рецидивы [25–27]. Кроме того, традиционные методы лечения связаны со значительной токсичностью [15, 22]. Так, ГК быстро подавляют активность СКВ и ВН, однако их длительный прием вызывает повреждение органов, повышает риск развития инфекций, метаболических нарушений, способствует накоплению сердечно-сосудистых факторов риска. Неблагоприятные эффекты ГК более выражены при их применении в средних и высоких дозах, но наблюдаются и при использовании низких доз этих препаратов. ЦФА вызывает нарушения фертильности у молодых пациентов. Терагенность ММФ ограничивает его длительное применение в качестве поддерживающего средства. Таким образом, очевидно, что для достижения благоприятного отдаленного почечного прогноза у пациентов с ВН необходимы более эффективные и безопасные стратегии лечения, направленные на подавление активности заболевания, профилактику обострений, предупреждение прогрессирующего повреждения органов и минимизацию осложнений терапии.

Для ограничения нежелательных последствий ГК рекомендуют их полную отмену или по крайней мере снижение дозы до 7,5 мг и менее в пересчете на преднизолон, в частности путем раннего назначения иммунодепрессантов (ЦФА либо ММФ, либо ИКН в качестве начальной индукционной иммуносупрессивной терапии III, IV и V классов ВН, мультитаргетной терапии ИКН в комбинации с ММФ для дости-

жения ремиссии в качестве иммуносупрессивной терапии 2-й линии). В опубликованном в 2022 г. обзоре 23 метаанализов разных режимов индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии ВН показано, что ИКН (в частности, такролимус) в сочетании с ГК превзошел комбинацию ЦФА и ГК в отношении частоты достижения полных или частичных ремиссий и реже вызывал инфекционные осложнения [28]. В то же время у пациентов с ВН и высоким риском прогрессирования хронической болезни почек (снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, наличие в нефробиоптате фиброзных полулуний, фибриноидного некроза, фиброза интерстиция) преимущества в отношении сдерживания тХПН имели схемы с использованием ЦФА и ГК. Важное значение для улучшения отдаленных исходов имеет снижение токсичности современных схем иммуносупрессивной терапии. Например, для индукции ремиссии ВН вместо высоких доз обладающего выраженной кумулятивной токсичностью ЦФА в настоящее время применяют низкие дозы ЦФА (500 мг внутривенно каждые 2 нед) или ММФ [29].

Для поддерживающей терапии используют азатиоприн или ММФ, причем последний демонстрирует большую эффективность, поскольку при его применении реже развиваются рецидивы ВН [28].

Несмотря на то что гидроксихлорохин не является мощным иммунодепрессантом, он уменьшает прогрессирование повреждения почек и частоту обострений СКВ и ВН, вследствие чего его по-прежнему рекомендуют всем пациентам с СКВ [29].

Более глубокое понимание механизмов развития ВН дает возможность применения новых лекарственных средств, например генно-инженерных биологических препаратов, действие которых направлено на В-лимфоциты (ритуксимаба, белимумаба, обинтузумаба и др.) [22, 29, 30]. Так, исследование BLISS-LN показало, что в группе пациентов с ВН, получавших белимумаб, наблюдалась не только более высокая частота полного ответа, но и более низкий риск почечных осложнений или смерти, а исследование LUNAR, в котором изучали эффективность применения ритуксимаба в дополнение к стандартному лечению, продемонстрировало более высокую частоту ремиссии ВН в целом [28]. Разработка новых генно-инженерных биологических препаратов – быстро развивающаяся область, которая, по-видимому, в ближайшем будущем изменит ситуацию с лечением СКВ и ВН.

Заключение

В новом тысячелетии наряду со значительным улучшением диагностики и расширением возможностей лечения СКВ и ВН сократилась доля поражения почек в структуре тяжелых проявлений болезни и причин смерти, улучшились выживаемость и отдаленный прогноз пациентов с ВН. Однако рецидивирующее течение болезни, все еще сохраняющийся риск остаточной воспалительной активности, постепенное накопление повреждения органов, ускоренный атерогенез и высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, в том числе за счет терапии ГК и иммунодепрессантами, диктуют необходимость дальнейшего повышения эффективности и безопасности схем патогенетической терапии, ориентированной на выявленные гистопатологические изменения в почечной ткани, внедрение новых генно-инженерных биологических препаратов для лечения ВН, а также более широкое использование современных возможностей нефропротекции.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВН – волчаночный нефрит
ГК – глюкокортикоиды
ИКН – ингибиторы кальциневрина
ММФ – микофенолата мофетил
СКВ – системная красная волчанка

ХПН – хроническая почечная недостаточность
тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
ЦФА – циклофосфамид
ISN/RPS – International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-216924
- Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):252-62. DOI:10.1093/rheumatology/kev311
- Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(2):265-81. DOI:10.1053/j.ajkd.2019.10.017
- Kon T, Yamaji K, Sugimoto K, et al. Investigation of pathological and clinical features of lupus nephritis in 73 autopsied cases with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2010;20(2):168-77. DOI:10.1007/s10165-009-0260-3
- Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, et al. Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):174-94. DOI:10.1016/j.autrev.2012.08.018
- Rovin BH, Parikh SV, Alvarado A. The kidney biopsy in lupus nephritis: is it still relevant? *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(3):537-ix. DOI:10.1016/j.rdc.2014.04.004
- Остапенко В.М. Из истории изучения системной красной волчанки (вклад академика АМН СССР Е.М. Тареева и его клинической школы). *Научно-практическая ревматология.* 2004;42(1):94-7 [Ostapenko V.M. From history of systemic lupus erythematosus study (Contribution of E.M. Tareev and his clinical school). *Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(1):94-7 (in Russian)].
- Основы нефрологии. Под ред. Е.М. Тареева. М.: Медицина, 1972. Т. 2; с. 595-634 [Osnovy nefrologii. Pod red. EM Tareeva. Moscow: Meditsina, 1972. T. 2; s. 595-634 (in Russian)].
- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-35. DOI:10.2215/CJN.05780616
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. Системная красная волчанка: эпидемиология, отдаленные исходы и бремя болезни. *Клин. фармакология и терапия.* 2021;30(4):13-22 [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, outcomes and burden. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2021;30(4):13-22 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2021-4-13-22
- Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(9):515-32. DOI:10.1038/s41584-021-00668-1
- Salmon JE, Millard S, Schachter LA, et al. Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J Clin Invest.* 1996;97(5):1348-54. DOI:10.1172/JCI118552
- Munroe ME, James JA. Genetics of Lupus Nephritis: Clinical Implications. *Semin Nephrol.* 2015;35(5):396-409. DOI:10.1016/j.semnephrol.2015.08.002
- Iwamoto T, Niewold TB. Genetics of human lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2017;185:32-9. DOI:10.1016/j.clim.2016.09.012
- Davidson A, Aranow C, Mackay M. Lupus nephritis: challenges and progress. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):682-8. DOI:10.1097/BOR.0000000000000642
- Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2009-16. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211663
- Moroni G, Vercelloni PG, Quaglini S, et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1318-25. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-212732
- Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971–2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1432-41. DOI:10.1002/art.39594
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30. DOI:10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x
- Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95(2):281-95. DOI:10.1016/j.kint.2018.11.008
- Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789-96. DOI:10.1016/j.kint.2017.11.023
- Dall'Era M. Treatment of lupus nephritis: current paradigms and emerging strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(3):241-7. DOI:10.1097/BOR.0000000000000381
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002;46(8):2121-31. DOI:10.1002/art.10461
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1103-12. DOI:10.1681/ASN.2008101028
- Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):995-1002. DOI:10.1002/art.10142
- Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2083-9. DOI:10.1136/ard.2010.131995
- Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-95. DOI:10.1056/NEJMoa1014460
- Shin JI, Li H, Park S, et al. Induction and Maintenance Treatment of Lupus Nephritis: A Comprehensive Review of Meta-Analyses. *J Clin Med.* 2022;11(2):343. DOI:10.3390/jcm11020343
- Bankole AA, Nwaonu JN. The Shifting Landscape of Lupus Nephritis Management: A Review. *Cureus.* 2022;14(1):e20950. DOI:10.7759/cureus.2095
- Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron.* 2021;145(1):1-13. DOI:10.1159/000511268

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Ремиссии и прогрессирование С3-гломерулопатии

А.В. Карунная, В.А. Добронравов✉

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать исходы С3-гломерулопатии (С3-ГП) и определить ассоциированные факторы.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включены 60 пациентов с впервые установленным диагнозом С3-ГП (с первичной С3-ГП – пС3-ГП – 82%). Из них 48 (80%) пациентов имели клинические данные для оценки следующих исходов заболевания: развития ремиссии и прогрессирования заболевания (по комбинированной конечной точке, включавшей начало хронического диализа или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации – рСКФ – менее 15 мл/мин/1,73 м² или снижение рСКФ≥30% от исходной на момент биопсии почки). Медиана периода наблюдения составила 25 (7; 52) мес.

Результаты. В ранние сроки наблюдения (медиана 4 [3; 9] мес) ремиссия зарегистрирована у 35% пациентов; в конце наблюдения – у 48% (при пС3-ГП – 32 и 41%). Заболевание прогрессировало у 17 пациентов. В общей группе С3-ГП вероятность достижения ранней ремиссии была выше в случае специфического лечения против поддерживающего лечения, $Exp\beta=6,4$ (95% доверительный интервал – ДИ 1,4–29,3; $p=0,017$). Ранняя ремиссия была связана с наличием ремиссии в конце наблюдения ($Exp\beta=6,3$, 95% ДИ 2,2–18,4; $p=0,001$). Со снижением риска прогрессирования заболевания ассоциированы специфическое лечение ($Exp\beta=0,308$, 95% ДИ 0,108–0,881; $p=0,028$) и поздняя ремиссия ($Exp\beta=0,079$, 95% ДИ 0,017–0,368; $p=0,001$) в мультивариантных моделях (скорректированных по рСКФ, среднему артериальному давлению). Аналогичные результаты получены для группы пациентов с пС3-ГП.

Заключение. С3-ГП представляет вариант тяжелого комплемент-опосредованного поражения клубочков с неблагоприятным ренальным прогнозом, который требует своевременной персонализированной диагностики экспертного уровня с уточнением этиопатогенеза заболевания и проведения терапии, направленной на достижение ремиссии для улучшения исходов.

Ключевые слова: С3-гломерулопатия, С3-гломерулонефрит, болезнь плотных депозитов, лечение, ремиссии, исходы, почечная выживаемость, прогноз

Для цитирования: Карунная А.В., Добронравов В.А. Ремиссии и прогрессирование С3-гломерулопатии. Терапевтический архив. 2022;94(6):718–724. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201564

ORIGINAL ARTICLE

Remissions and progression of C3 glomerulopathy

Anna V. Karunnaya, Vladimir A. Dobronravov✉

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To analyze the outcomes of C3-glomerulopathy (C3-GP) and determine the associated factors.

Materials and methods. A retrospective single-center study included 60 patients with newly diagnosed C3-GP (with primary C3-GP – pC3-GP – 82%). Of these, 48 (80%) patients had clinical data to assess the following disease outcomes: development of remission and disease progression (by a composite endpoint that included initiation of chronic dialysis or a decrease in estimated glomerular filtration rate – eGFR – <15 mL/min/1.73 m² or a decrease in eGFR≥30% of baseline at the time of renal biopsy). The median follow-up period was 25 (7; 52) months.

Results. At early follow-up (median 4 [3; 9] months) remission was registered in 35% of patients; at the end of follow-up, in 48% (for pC3-GP, 32 and 41%). Disease progression occurred in 17 patients. In the overall group the likelihood of achieving early remission was higher with treatment ($Exp\beta=6.4$, 95% confidence interval – CI 1.4–29.3; $p=0.017$). Early remission was associated with the presence of remission at the end of follow-up ($Exp\beta=6.3$, 95% CI 2.2–18.4; $p=0.001$). Specific treatment ($Exp\beta=0.308$, 95% CI 0.108–0.881; $p=0.028$) and late remission ($Exp\beta=0.079$, 95% CI 0.017–0.368; $p=0.001$) were associated with reduced risk of disease progression in multivariable models (adjusted for eGFR, mean blood pressure). The same results were obtained for the group of patients with pC3-GP.

Conclusion. C3-GP is a variant of severe complement-mediated glomerular damage with unfavorable renal prognosis, which requires timely personalized expert-level diagnostics with clarification of etiopathogenesis of the disease followed by therapy aimed at achieving remission to improve outcomes.

Keywords: C3 glomerulopathy, C3 glomerulonephritis, dense deposit disease, treatment, remissions, outcomes, renal survival, prognosis

For citation: Karunnaya AV, Dobronravov VA. Remissions and progression of C3 glomerulopathy. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(6):718–724. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201564

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Добронравов Владимир Александрович** – д-р мед. наук, проф., и.о. дир. клиники Научно-исследовательского института нефрологии, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с клиникой, проф. каф. нефрологии и диализа фак-та последипломного образования. Тел.: +7(812)338-69-01; e-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

✉ **Vladimir A. Dobronravov.** E-mail: dobronravov@nephrolog.ru; ORCID: 0000-0002-7179-5520

Карунная Анна Викторовна – врач-нефролог, зав. отд-нием хронического гемодиализа клиники Научно-исследовательского института нефрологии. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Anna V. Karunnaya. ORCID: 0000-0003-0758-8137

Введение

С3-гломерулопатия (С3-ГП) относится к орфанным заболеваниям [1], а ее развитие и прогрессирование обусловлены повреждением почек на фоне дисрегуляции альтернативного пути комплемента. Систематизированные в 2012 г. концепции этиопатогенеза и клинико-морфологических проявлений С3-ГП как отдельной группы специфических заболеваний привели к существенному улучшению диагностики [2–4]. В то же время стратегии лечения и оценки его эффективности до настоящего времени не определены, а прогноз С3-ГП остается неблагоприятным. Около 50% случаев достигают выраженной дисфункции почек и/или терминальной почечной недостаточности в течение 10 лет от момента постановки диагноза [5–7].

На данном этапе изучения этой новой для нефрологии группы заболеваний накопление и анализ данных об исходах в зависимости от клинико-морфологических проявлений и применяемого лечения в различных популяциях представляются необходимыми для поиска и определения подходов к эффективному лечению, улучшения прогноза. Наряду с несколькими ретроспективными когортными исследованиями, опубликованными в последние годы [5–11], настоящее исследование направлено на оценку течения и исходов С3-ГП, а также определение клинико-морфологических факторов, связанных с прогрессированием заболевания.

Материалы и методы

Пациенты, клинические и морфологические показатели

В ретроспективное обсервационное исследование включены пациенты с впервые установленным диагнозом С3-ГП в клинике Научно-исследовательского института нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» в период с 01.01.2006 по 15.09.2021 ($n=60$). Случаи С3-ГП, ассоциированные с развитием плазмоклеточных дискразий ($n=9$) или аутоиммунными заболеваниями ($n=2$), отнесены к вторичным (вС3-ГП). Остальные случаи в исследуемой группе ($n=49$) представлены вариантами первичной С3-ГП (пС3-ГП).

Критерии селекции случаев, используемые в исследовании, клинико-морфологические характеристики исследуемой группы пациентов, а также регистрируемые показатели, используемые для анализа, детально описаны нами в недавней публикации [12].

Лечение

Регистрировали информацию о проведенном лечении:

а) ренопротективным – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецептора ангиотензина II;

б) об иммуносупрессивной терапии (ИСТ) – глюкокортикостероидами (ГКС), микофенолата мофетиллом (ММФ), циклофосфамидом (ЦФ), циклоспорином, такролимусом, ритуксимабом;

в) с помощью моноклональных антител к компоненту системы комплемента 5;

г) о плазмообмене (ПО);

д) клон-ориентированной терапии при плазмоклеточных дискразиях (бортезомиб + ГКС±ЦФ). При анализе данных пациентов, которые получали только поддерживающее ренопротективное лечение, относили к группам «без лечения», а все остальные случаи – к группам «с лечением».

Наблюдение и оцениваемые исходы

На протяжении всего периода наблюдения регистрировали случаи и сроки летальных исходов и их причины. Прогрессирование заболевания оценивали по композитной точке, включавшей следующие почечные исходы: начало хронического диализа, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м² и снижение рСКФ \geq 30% от исходной. Регистрировали время наступления этих событий.

Ремиссии С3-ГП определяли по следующим критериям:

- полная – протеинурия ниже 500 мг/сут в отсутствие снижения рСКФ $>$ 29% от исходного;
- частичная – снижение суточной протеинурии больше чем на 50% от исходного уровня и ее абсолютное значение менее 3,5 г/сут/1,73 м² при условии отсутствия снижения рСКФ \geq 30% от исходного.

К отсутствию ремиссии относили случаи, не удовлетворявшие критериям полной/частичной ремиссии.

Наступление ремиссии оценивали в ранние сроки после начала ренопротективной или специфической терапии и по окончании периода наблюдения.

Статистический анализ

Для описательной статистики использовали частоты (доли, проценты), медианы и интерквартильный размах (25%; 75%). Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных оценивали при помощи критерия хи-квадрат, U-теста Манна-Уитни. Кумулятивные доли доживших до исхода рассчитывали по методу Каплана-Мейера. Полными наблюдениями являлись случаи, достигшие исхода, цензурированными – без исхода в период наблюдения. Для анализа связей исследуемых показателей с риском наступления исхода применяли одно- и мультивариантное моделирование на основе модели пропорциональных интенсивностей Кокса или логистической регрессии. Множественный линейный регрессионный анализ применяли для выявления ассоциаций между непрерывной зависимой переменной и независимыми показателями. Для использования в множественных регрессиях предварительно отобраны независимые переменные по результатам одновариантного регрессионного анализа, которые имели значение $p < 0,05$ для коэффициента регрессии. Для построения моделей и определения независимых факторов, связанных с тем или иным исходом, использовали принудительное включение независимых переменных или пошаговое исключение. Различия, коэффициенты регрессии считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Динамические данные, необходимые для оценки исходов заболевания, были доступны у 48 (80%) пациентов, из них 37 случаев – с пС3-ГП. В 8 случаях после ультраструктурного анализа определена болезнь плотных депозитов (БПД), у остальных – другие типы С3-ГП. Медиана периода наблюдения составила 25 (7; 52) мес (максимально – 135 мес).

Лечение

В исследуемой группе большинство (80%) пациентов получали лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецептора ангиотензина II.

Из 37 пациентов с пС3-ГП, динамические данные которых известны, лечение проведено у 21 (57%). Из них 17 пациентов получили ИСТ±ПО, 3 – только ПО, 1 – моноклональные антитела к компоненту системы комплемента 5 в сочетании с ГКС. ИСТ в большинстве случаев представля-

на монотерапией ГКС ($n=10$) или ГКС в сочетании с другими препаратами ($n=7$). В 5 случаях ИСТ дополняли ПО в индукционной фазе (2 [1; 4] процедуры).

Из 11 случаев вСЗ-ГП лечение назначено и проведено в 10 (91%). Показания к клон-ориентированной терапии при плазмоклеточных дискразиях определяли в соответствии с описанными ранее положениями [13].

Пациенты, которым назначали лечение, отличались на момент диагностики более высокой протеинурией (8,23 [5,16; 13,62] г/24 vs 4,61 [2,61; 8,16] г/24; $p=0,027$) и не имели различий по другим исходным клиническим показателям.

Ремиссии

В ранние сроки наблюдения (медиана 4 [3; 9] мес) ремиссия СЗ-ГП зарегистрирована в 18 (38%) из 48 случаев (полная – в 17%, частичная – в 21%). При дальнейшем наблюдении из 17 пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, у 4 зарегистрировали обострение заболевания, потребовавшее изменения/усиления лечения (без достижения ремиссии в дальнейшем); еще 10 пациентов достигли ремиссии (полной или частичной). Таким образом, в конце наблюдения ремиссия в исследуемой группе зарегистрирована у 23 (48%) пациентов (полная – у 21%, частичная – у 27%). Ремиссии в группах пациентов с пСЗ-ГП и вСЗ-ГП детализированы в табл. 1.

Клинические факторы, ассоциированные с ремиссией

При одновариантном регрессионном анализе в общей группе вероятность наступления ранней ремиссии была независимо ассоциирована с проведенным лечением ($\text{Exp}\beta=6,4$, 95% доверительный интервал – ДИ 1,4–29,3; $p=0,017$) и с более высокими значениями альбумина в сыворотке крови ($\text{Exp}\beta=0,936$, 95% ДИ 0,884–0,992 на 1 г/л; $p=0,025$). Среди случаев пСЗ-ГП при одновариантном анализе альбумин крови и лечение имели достоверные связи с ранней ремиссией, однако не имели независимого характера (рис. 1).

Кроме того, лечение ($\beta=-0,237\pm 0,094$; $p=0,016$) и исходная протеинурия ($\beta=-0,817\pm 0,096$; $p<0,001$) явились независимыми предикторами абсолютной динамики протеинурии при ранних сроках наблюдения в множественных линейных регрессионных моделях.

Независимыми факторами, ассоциированными с развитием ремиссии в конце наблюдения в регрессии Кокса, стали ранняя ремиссия ($\text{Exp}\beta=6,3$, 95% ДИ 2,2–18,4; $p=0,001$) и умеренная или выраженная эндокapиллярная гиперклеточность ($\text{Exp}\beta=0,09$, 95% ДИ 0,011–0,816; $p=0,032$). Аналогичные результаты получены при анализе группы пСЗ-ГП и подтверждены с помощью логистического анализа с коррекцией по длительности наблюдения (данные не представлены).

Общая выживаемость и прогрессирование

Зарегистрировано 2 смертельных исхода, оба в течение первых 3 мес после биопсии. Их причинами стали инфекционные осложнения ИСТ (пСЗ-ГП) и прогрессия основного заболевания (множественная миелома) на фоне запоздалой диагностики и отсутствия возможности своевременной инициации клон-ориентированного лечения.

Заболевание прогрессировало у 17 пациентов (15 случаев – при пСЗ-ГП, 2 – при СЗ-ГП на фоне плазмоклеточной дискразии); рис. 2, а. Из них заместительная почечная терапия начата в 7 случаях (6 – при пСЗ-ГП). Кумулятивная доля случаев без прогрессирования недостоверно выше при вСЗ-ГП (рис. 2, б).

Таблица 1. Ремиссии при первичной и вторичной СЗ-ГП

Table 1. Remissions in primary and secondary СЗ glomerulopathy (СЗ-GP)

Ремиссия, период	Первичная СЗ-ГП ($n=37$)	Вторичная СЗ-ГП ($n=11$)
Ранний период,		
абс. (%):	13 (35)	5 (45)
• полная	5 (14)	3 (27)
• частичная	8 (21)	2 (18)
Завершение наблюдения,		
абс. (%):	15 (41)	8 (73)
• полная	4 (11)	6 (55)
• частичная	11 (30)	2 (18)

Таблица 2. Клинические и морфологические показатели в группах пациентов с прогрессированием и без прогрессирования СЗ-ГП (приведены только достоверно отличающиеся показатели)

Table 2. Clinical and morphological data in groups of patients with and without progression of СЗ-GP (only significantly different indicators are given)

Показатель	Без прогрессирования ($n=31$)	Прогрессирование ($n=17$)	p
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	56 (31; 94)*	30 (22; 57)*	0,032
Среднее АД, max, мм. рт. ст.	110 (97; 123)*	123 (117; 130)*	0,024
Ремиссия в ранние сроки, абс. (%)	14 (45)	3 (18)	0,057
Глобальный склероз клубочков, %	10 (0; 25)	29 (11; 58)	0,022
Интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия, баллы	1(0; 2)	2 (1; 3)	0,005

Примечание. Здесь и в табл. 3: max – максимальные значения.

*Медиана (интерквартильный размах).

Группу случаев прогрессирования СЗ-ГП отличали более выраженные фибропластические изменения почек и уровень артериального давления (АД), более низкие значения рСКФ и меньшая частота развития ремиссий (табл. 2). По остальным клиническим и морфологическим показателям различий не выявлено. Не было также существенных различий в прогнозе между подгруппами пациентов с БПД ($n=8$) и СЗ-гломерулонефритом ($n=40$).

Клинические факторы, ассоциированные с почечным прогнозом

В общей группе при одновариантном регрессионном анализе Кокса снижение риска прогрессирования было связано с более высокими значениями рСКФ [$\text{Exp}\beta=0,977$ (95% ДИ 0,960–0,994) на 1 мл/мин/1,73 м²; $p=0,007$] на момент биопсии, полной или частичной ремиссией в ранние сроки [$\text{Exp}\beta=0,277$ (95% ДИ 0,079–0,970); $p=0,045$] и в конце наблюдения [$\text{Exp}\beta=0,082$ (95% ДИ 0,018–0,361); $p=0,001$], а также специфическим лечением, проведенным в любые сроки периода наблюдения [$\text{Exp}\beta=0,374$ (95% ДИ 0,143–

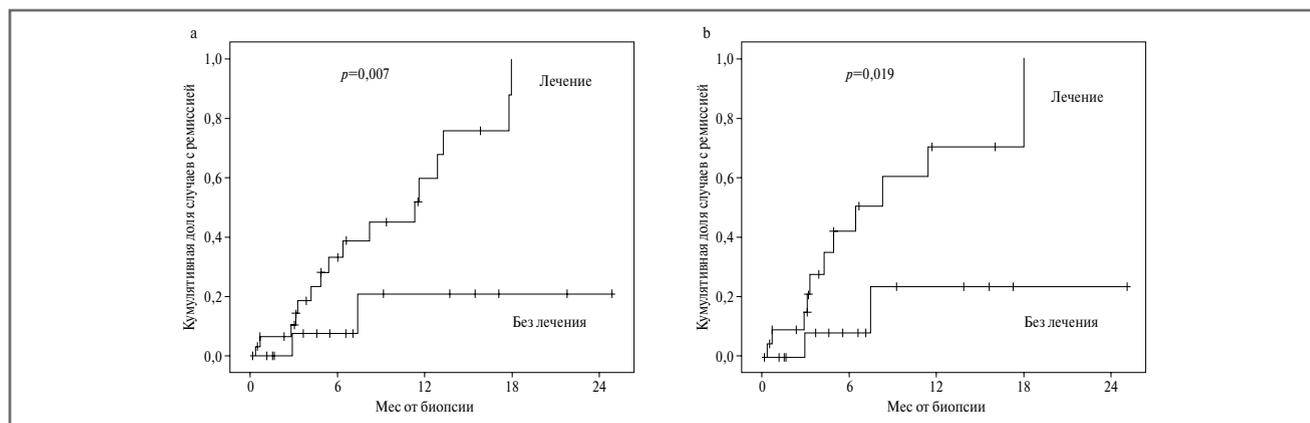


Рис. 1. Кумулятивная частота ремиссий СЗ-ГП в ранние сроки наблюдения при проведении лечения и в случае его отсутствия: *a* – общая группа; *b* – при первичной СЗ-ГП.

Fig. 1. Cumulative rates of C3-GP remissions in the early follow-up period with and without treatment: *a* – all patients; *b* – with (upper line) and without treatment (lower line), in primary C3-GP.

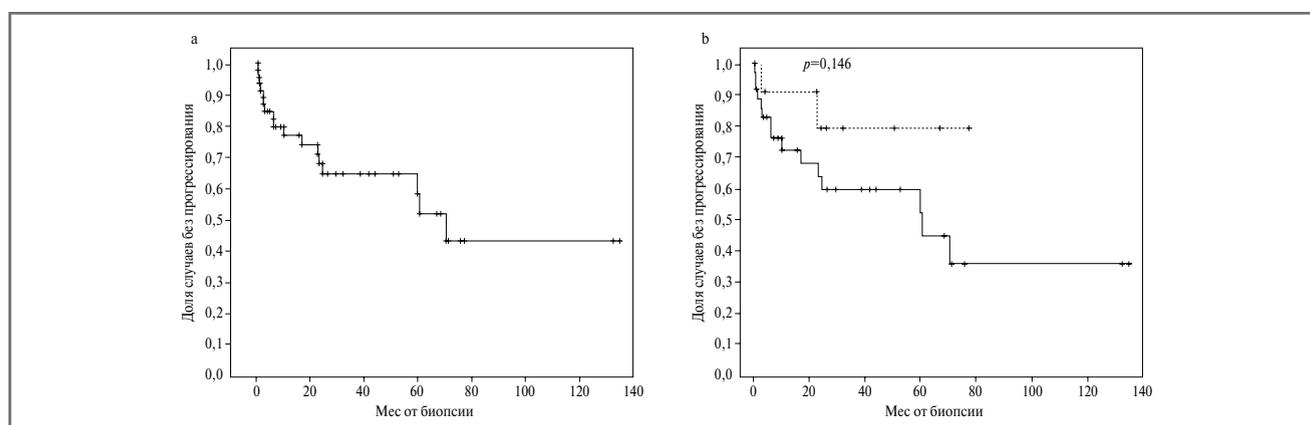


Рис. 2. Кумулятивная доля случаев без прогрессирования по композитной точке (заместительная почечная терапия, снижение рСКФ <15 мл/мин/1,73 м², снижение рСКФ ≥30%): *a* – в общей группе; *b* – в зависимости от варианта СЗ-ГП (первичная – сплошная линия, вторичная – пунктирная).

Fig. 2. Cumulative proportion of cases without progression by composite end-point (renal replacement therapy or eGFR decrease <15 ml/min/1.73 m² or eGFR decrease ≥30%): *a* – in the general group; *b* – and in primary (solid line) or in secondary C3-GP (dash line).

0,979); $p=0,045$]; повышение риска – с более высокими значениями среднего максимального АД [Ехр $\beta=1,04$ (95% ДИ 1,01–1,08) на 1 мм рт. ст.; $p=0,005$]; **рис. 3.**

В моделях Кокса (с коррекцией по рСКФ, среднему максимальному АД) со снижением риска прогрессирования заболевания в общей группе были ассоциированы специфическое лечение и отсроченная ремиссия. Ранняя ремиссия не имела независимой связи с вероятностью достижения комбинированной конечной точки прогноза (**табл. 3**). Аналогичные статистически достоверные ассоциации выявлены для пСЗ-ГП (данные не представлены).

Кроме того, исходные значения рСКФ ($\beta=0,64\pm 0,09$; $p<0,001$) и развитие ремиссии ($\beta=0,34\pm 0,09$; $p=0,001$) прямо и независимо связаны с абсолютными значениями рСКФ к завершению наблюдения при линейном регрессионном анализе с пошаговым исключением переменных (с коррекцией по выраженности глобального склероза клубочков, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии, среднему АД, лечению).

Почечная выживаемость в общей группе и при пСЗ-ГП в зависимости от достижения отсроченной ремиссии и лечения представлена на **рис. 3.**

Обсуждение

Результаты проведенного впервые в отечественной нефрологии анализа течения заболевания в представительной группе пациентов с СЗ-ГП подтверждают данные других серий наблюдений, продемонстрировавших низкую частоту ремиссий и значительную пропорцию случаев прогрессирования [5–7].

Прогрессирование СЗ-ГП закономерно ассоциировано с клинико-морфологическими индексами выраженности необратимых изменений почки – рСКФ, АД, глобальным склерозом клубочков, интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией [7, 11]. Мы, как и другие, не нашли существенных различий в прогнозе между подгруппой пациентов с БПД и другими типами СЗ-ГП, выделенными после ультраструктурного анализа [5–7], а также не подтвердили данные о возможной связи скорости прогрессирования заболевания с некротизирующим поражением клубочка [7].

Полученные результаты соответствуют опубликованным данным об отсутствии существенного негативного прогностического значения протеинурии при СЗ-ГП [5, 6, 11]. Более того, по нашим данным, исходная

Таблица 3. Связи лечения и ремиссии с рисками прогрессирования СЗ-ГП. Мультивариантный линейный регрессионный анализ факторов

Table 3. Relationships of treatment and remission with the risks of progression of СЗ-ГП. Multivariate linear regression analysis

Модели	Лечение vs его отсутствие		Ранняя ремиссия vs ее отсутствие		Отсроченная ремиссия (в конце наблюдения) vs ее отсутствие	
	ОР	95% ДИ (<i>p</i>)	ОР	95% ДИ (<i>p</i>)	ОР	95% ДИ (<i>p</i>)
Одновариантная	0,374	0,143–0,979 (<i>p</i> =0,045)	0,277	0,079–0,970 (<i>p</i> =0,045)	0,082	0,018–0,361 (<i>p</i> =0,001)
Модель 1 (+рСКФ)	0,278	0,100–0,778 (<i>p</i> =0,014)	0,365	0,101–1,317 (<i>p</i> =0,19)	0,073	0,016–0,333 (<i>p</i> =0,001)
Модель 2 (+среднее АД тах и рСКФ)	0,308	0,108–0,881 (<i>p</i> =0,028)	0,426	0,118–1,543 (<i>p</i> =0,36)	0,079	0,017–0,368 (<i>p</i> =0,001)

Примечание. ОР – относительный риск.

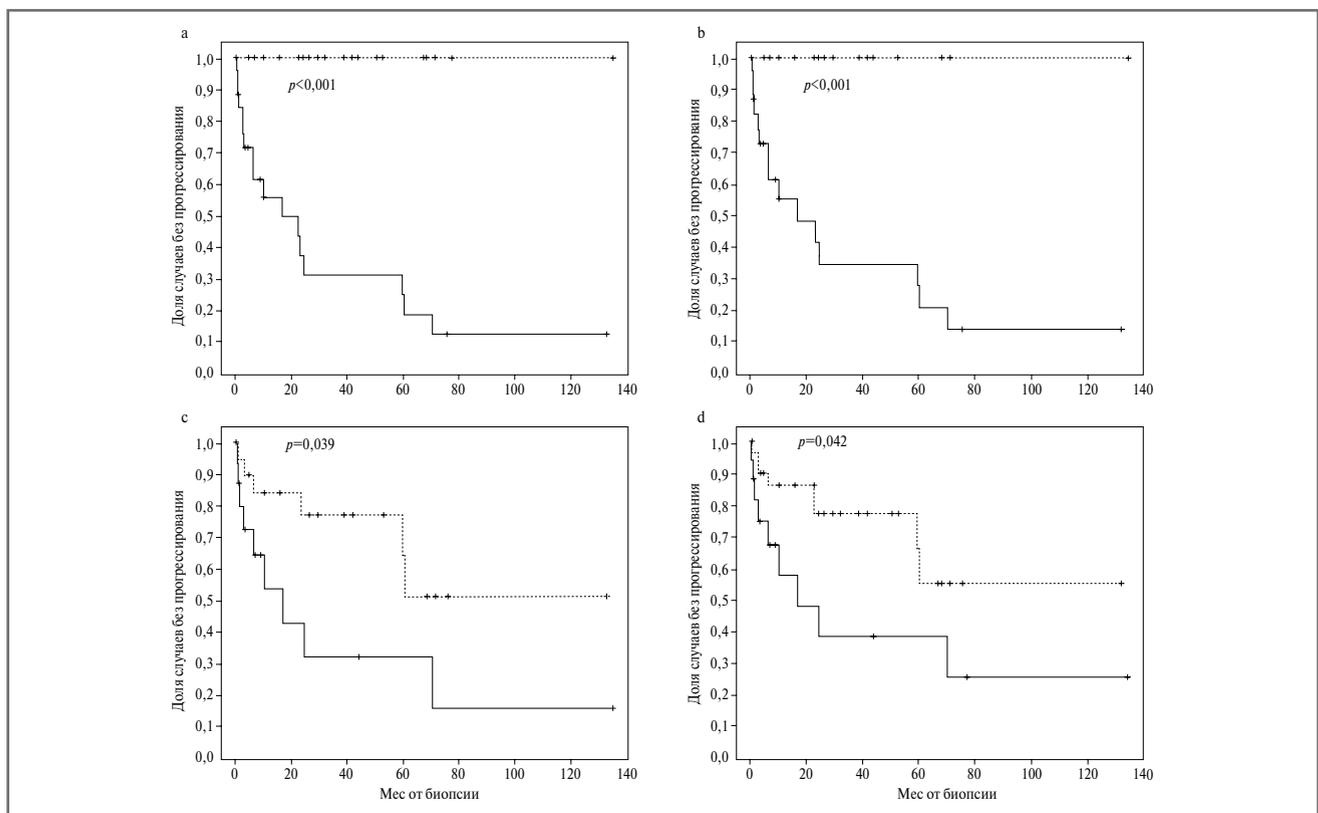


Рис. 3. Кумулятивная доля случаев без прогрессирования по композитной точке (заместительная почечная терапия, снижение рСКФ <15 мл/мин/1,73 м², снижение рСКФ ≥30%) у пациентов, достигших (пунктирная линия) и не достигших (сплошная линия) отсроченной ремиссии: *a* – в общей группе; *b* – при первичной СЗ-ГП; у пациентов, получивших (пунктирная линия) и не получивших (сплошная линия) лечение: *c* – в общей группе; *d* – при пСЗ-ГП.

Fig. 3. Cumulative proportion of cases without progression by composite end-point (renal replacement therapy or eGFR decrease <15 ml/min/1.73 m² or eGFR decrease ≥30%) in patients who achieved (dash lines) and did not achieve (solid lines) remission at the end of follow-up: *a* – in the general group; *b* – in primary СЗ-GP; in treated (dash lines) and untreated patients (solid lines): *c* – in the general group; *d* – in primary СЗ-GP.

протеинурия прямо связана с абсолютным ее снижением на ранних сроках наблюдения в линейных регрессионных моделях. Следовательно, более высокие значения суточной протеинурии до терапии могут предопределять более выраженный эффект последней.

Ремиссии в ходе наблюдения мы зарегистрировали при пСЗ-ГП в 41% случаев, что соответствует данным других

исследований, от 34 до 48% [6, 11]. Следует отметить, что отличия в выбранных критериях ремиссии и прогрессирования, а также возрастная гетерогенность когорты ограничивают прямые сопоставления [5, 6, 11].

Принципиально важно, что темпы прогрессирования отчетливо и независимо от индексов тяжести СЗ-ГП связаны с попытками применения специфического лечения,

направленного на достижение ремиссии, и с развитием последней, как в общей группе, так и при пС3-ГП. Более того, 6-кратное увеличение вероятности достижения ранней ремиссии в случае лечения касалось и общей группы, и случаев пС3-ГП (см. рис. 1). В свою очередь, ранняя ремиссия ассоциируется с существенным увеличением вероятности ремиссии в конце наблюдения, подтверждая в целом данные параллельно проводимых исследований [14].

Продемонстрированные в данном исследовании отчетливые связи между лечением, развитием ремиссии и прогрессированием могут быть существенными для клинической практики. Они позволяют, во-первых, рассматривать попытки специфического лечения как центральный фактор улучшения прогноза, во-вторых, исходить из предположения о том, что лечение может быть оправдано у пациентов с разной степенью выраженности дисфункции почек и протеинурии.

Стратегия лечения С3-ГП должна быть основана на знании этиологии и патогенеза заболевания [15–17]. Вместе с тем рекомендованные в настоящее время подходы к лечению [3], основанные на описании серии случаев, экспертных мнениях, единичных обсервационных исследованиях, имеют низкие уровни убедительности и достоверности [10, 11]. Очевидно, низкая доля ремиссий отражает отсутствие способов лечения, которое было бы направлено на узловое звено патогенеза заболевания с доказанной эффективностью. В этом плане примечательно, что в случаях вС3-ГП, этиологические факторы которой (плазмоклеточные дискразии и аутоиммунные заболевания) имеют хорошо определенные подходы к терапии с продемонстрированной эффективностью [18, 19], частота ремиссий выше (73%; $p=0,06$).

Подобные наблюдения также указывают на необходимость тщательной диагностики после выявления типичных светооптических и иммуноморфологических признаков С3-ГП, направленной на установление конкретных этиологических факторов, и дифференциальной диагностики первичных и вторичных вариантов заболевания. В частности, следует учитывать необходимость подтверждения/исключения моноклональных гаммапатий как причины С3-ГП в процессе ее дифференциальной диагностики, что требует соответствующих ресурсов и междисциплинарных подходов, зачастую выходящих за рамки традиционной нефрологии. Для диагностики С3-ГП необходимо проводить ультраструктурные исследования, поскольку патогенез, течение и подходы к терапии БПД и других вариантов заболевания могут отличаться. Более того, при выборе в пользу ИСТ в случаях пС3-ГП и прогнозировании ее эффективности очевидна необходимость выявления ведущего механизма патогенеза. По современным представлениям, основными причинами активации альтернативного пути комплемента при С3-ГП являются мутации генов регуляторных белков комплемента (*CFH*, *CFB*, *CFI*, *CFHR1–5*) и факторов комплемента; образование антител к компонентам системы комплемента (3, 4 и 5-нефритические факторы – антитела к соответствующим конвертазам комплемента или к регуляторным белкам комплемента – Н, I, В) [2, 3].

Казалось бы, иммуномодулирующая терапия должна быть эффективной в первую очередь для спорадических, аутоиммунных случаев пС3-ГП или при возможном их сочетании с генетическими факторами [11]. Вместе с тем при скудности данных об эффективности анти-В-клеточной терапии при С3-ГП [20] в отдельных сериях наблюдений на фоне неселективной ИСТ, а именно сочетания ММФ и ГКС, почечная выживаемость была достоверно выше у лиц с пС3-ГП [11, 21]. Частота ремиссий при сочетании ММФ и ГКС достигала 67–80% и была выше, чем при других вари-

антах лечения – ГКС (39%), ингибиторами кальциневрина (29%), ритуксимабом (29%) и ЦФ (33%) [11, 21]. Эффект терапии при аутоиммунных формах заболевания был выше и с преобладанием полных ремиссий. Вместе с тем у пациентов с патологическими вариантами генов комплемента ремиссии тоже наблюдали, но более редкие и лишь частичные [11].

Не обладая выраженным действием на В-клеточные ответы, но имея антипролиферативные, антифибротические и противовоспалительные свойства, ММФ в комбинации с ГКС, по-видимому, способен неспецифически стабилизировать гломерулярное микроокружение при комплемент-опосредованном повреждении [11]. Именно этим можно объяснить тот факт, что ИСТ имеет положительный эффект в отношении ремиссий и прогноза при генетических вариантах первичной С3-ГП. В этом контексте мы предполагаем, что морфологические признаки интрагломерулярной лимфоцитарно-макрофагальной активации могут быть дополнительным аргументом в пользу ИСТ, поскольку существенная эндокapиллярная гиперклеточность в этом исследовании связана со снижением вероятности ремиссии к концу наблюдения на 90%. Вместе с тем назначение такого лечения должно быть тщательно взвешено против рисков развития осложнений.

Определенные перспективы в лечении С3-ГП связаны с применением интенсивно разрабатываемых и исследуемых препаратов для целевого блокирования узловых пунктов неконтролируемой активации комплемента, которые в виде монотерапии или в комбинации с ИСТ могут стать эффективной стратегией улучшения исходов и при генетических, и при иных вариантах пС3-ГП и вС3-ГП [22].

Изложенное указывает на то, что отсутствие возможностей для проведения необходимой молекулярной диагностики является существенным фактором, ограничивающим поиск подходов к выбору эффективных способов лечения С3-ГП в России. Аккумуляция подобных случаев в экспертных центрах для проведения необходимых исследований и персонализированного выбора терапии может быть практическим решением, направленным на улучшение пациентоориентированных исходов заболевания в период поиска оптимальных подходов к лечению.

Помимо отсутствия полных данных об аутоантителах и генных мутациях как причине пС3-ГП исследование имеет ряд других ограничений, требующих осторожности в интерпретации результатов. К ним мы относим в первую очередь довольно небольшое количество наблюдений, которое определяется орфанным характером заболевания, что, в свою очередь, ограничило возможности выявления независимых факторов прогноза и сопоставления эффективности разных вариантов лечения. Относительно короткие сроки наблюдения в сравнении с другими исследованиями [5–7, 11] могли не позволить найти межгрупповые различия и ассоциации при анализах, связанных с временем дожития. Вместе с тем, на наш взгляд, полученные результаты вполне определенно продемонстрировали высокие риски прогрессирования С3-ГП и прогностическое значение терапии и развития ремиссий.

Закключение

С3-ГП представляет вариант тяжелого комплемент-опосредованного поражения клубочков разной этиологии с неблагоприятным ренальным прогнозом, требующего своевременной персонализированной диагностики экспертного уровня с уточнением патогенеза заболевания и проведением терапии, направленной на достижение ремиссии заболевания для улучшения исходов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АД – артериальное давление
БПД – болезнь плотных депозитов
вСЗ-ГП – вторичная СЗ-гломерулопатия
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ММФ – микрофенолата мопетил
ПО – плазмообмен
пСЗ-ГП – первичная СЗ-гломерулопатия
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СЗ-ГП – СЗ-гломерулопатия
ЦФ – циклофосфамид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Перечень редких (орфанных) заболеваний. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048/> Ссылка активна на 17.03.22 [List of rare (orphan) diseases. Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8048/> Accessed: 17.03.2022 (in Russian)].
2. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int.* 2013;84(6):1079-89. DOI:10.1038/ki.2013.377
3. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(3):539-51. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.005
4. Schena FP, Esposito P, Rossini M. A Narrative Review on C3 Glomerulopathy: A Rare Renal Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):525. DOI:10.3390/ijms2102052
5. Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA, et al. C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):46-53. DOI:10.2215/CJN.04700513
6. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93(4):977-85. DOI:10.1016/j.kint.2017.10.022
7. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, et al. C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(8):991-1008. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.05.019
8. Iatropoulos P, Daina E, Curreri M, et al. Cluster Analysis Identifies Distinct Pathogenetic Patterns in C3 Glomerulopathies/Immune Complex-Mediated Membranoproliferative GN. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(1):283-94. DOI:10.1681/ASN.2017030258
9. Nakagawa N, Mizuno M, Kato S, et al. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: A retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257397. DOI:10.1371/journal.pone.0257397
10. Rabasco C, Cavero T, Román E, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88(5):1153-60. DOI:10.1038/ki.2015.227
11. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación MM, Lucientes L, et al. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1287-98. DOI:10.2215/CJN.15241219
12. Добронравов В.А., Карунная А.В. Этиология и клинко-морфологическая презентация СЗ-гломерулопатии (одноцентровое исследование 60 случаев). *Нефрология.* 2021;25(6):93-8 [Dobronravov VA, Karunnaya AV. Clinical and morphological presentation of C3 glomerulopathy: a single-center study of 60 cases. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(6):93-8 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-6-93-98
13. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Нефрология.* 2019;23(6):9-28 [Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: Consensus of hematologists and nephrologists of Russia on the establishment of nosology, diagnostic approach and rationale for clone specific treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2019;23(6):9-28 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-236-9-28
14. Caravaca-Fontán F, Díaz-Encarnación M, Cabello V, et al. Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;gfab075. DOI:10.1093/ndt/gfab075
15. Barbour TD, Pickering MC, Cook HT. Dense deposit disease and C3 glomerulopathy. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):493-507. DOI:10.1016/j.semnephrol.2013.08.002
16. Barbour TD, Ruseva MM, Pickering PM. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):717-25. DOI:10.1093/ndt/gfu317
17. De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, et al. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(12):2917-29. DOI:10.1681/ASN.2015020184
18. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. *Blood.* 2017;129(11):1437-47. DOI:10.1182/blood-2016-08-737163
19. Caravaca-Fontán F, Lucientes L, Serra N, et al. C3 glomerulopathy associated with monoclonal gammopathy: impact of chronic histologic lesions and beneficial effects of clone-targeted therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;gfab302. DOI:10.1093/ndt/gfab302
20. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2180508. DOI:10.1155/2017/2180508
21. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, et al. Mycophenolate mofetil in combination with steroids for treatment of C3 glomerulopathy: A case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(3):406-13. DOI:10.2215/CJN.09080817
22. Zipfel PF, Wiech T, Rudnick R, et al. Complement Inhibitors in Clinical Trials for Glomerular Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2166. DOI:10.3389/fimmu.2019.02166



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022



Ранние биомаркеры нефротоксичности анти-VEGF противоопухолевых препаратов

К.С. Гречухина^{✉1,2}, Н.В. Чеботарева^{1,3}, Л.Г. Жукова², Т.В. Андросова³, В.В. Карпов³, Т.Н. Краснова^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Антиангиогенные препараты широко используются в онкологической практике и направлены на торможение ангиогенеза. Несмотря на высокую противоопухолевую эффективность, их применение может быть ограничено нефротоксичностью, в связи с чем актуальным остается поиск ранних биомаркеров повреждения почек, которые позволили бы сохранить благоприятный профиль безопасности терапии.

Цель. Определить мочевые биомаркеры тубулярного и подоцитарного повреждения почек у больных, получающих лечение антиангиогенными препаратами.

Материалы и методы. В исследование вошли пациенты ($n=50$), получавшие внутривенные анти-VEGF-препараты (афлиберцепт, бевацизумаб, рамуцирумаб) в различных схемах химиотерапии. Концентрации канальцевых маркеров повреждения KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) и NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), а также маркера гипоксии HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha) в образцах мочи определяли методом иммуноферментного анализа до лечения и в течение 8 нед терапии. Для оценки факторов риска повреждения почек проводили логистический регрессионный анализ с включением основных клинико-лабораторных показателей.

Результаты. Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) <60 мл/мин на 1,73 м² на 8-й неделе лечения отмечено у 42% больных. Повышение содержания NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина в моче в течение первых 2 нед терапии прогнозировало развитие почечного повреждения к 8-й неделе наблюдения. При построении ROC-кривых установлена высокая чувствительность и специфичность этих мочевых показателей в качестве прогностических маркеров. Среди клинико-лабораторных показателей независимыми неблагоприятными прогностическими факторами нефротоксичности стали исходное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, нарастание концентрации в моче KIM-1 и HIF-1 α в течение первых 2 нед терапии.

Заключение. Предиктором почечного повреждения при лечении антиангиогенными препаратами оказалось раннее повышение NGAL, KIM-1 и HIF-1 α в моче в течение первых 2 нед от начала терапии.

Ключевые слова: повреждение почек, антиангиогенная терапия, тромботическая микроангиопатия, ранние биомаркеры, KIM-1, NGAL, HIF-1 α

Для цитирования: Гречухина К.С., Чеботарева Н.В., Жукова Л.Г., Андросова Т.В., Карпов В.В., Краснова Т.Н. Ранние биомаркеры нефротоксичности анти-VEGF противоопухолевых препаратов. Терапевтический архив. 2022;94(6):725–730. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201561

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Гречухина Катерина Сергеевна** – аспирант каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(495)304-30-35; e-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

✉**Katerina S. Grechukhina.** E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2128-8560

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

Liudmila G. Zhukova. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Андросова Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9951-126X

Tatiana V. Androsova. ORCID: 0000-0002-9951-126X

Карпов Владимир Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2048-3401

Vladimir V. Karpov. ORCID: 0000-0003-2048-3401

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», доц. каф. внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7647-3942

Tatiana N. Krasnova. ORCID: 0000-0002-7647-3942

Urinary biomarkers of kidney injury in patients treated with anti-VEGF drugs

Katerina S. Grechukhina^{1,2}, Natalia V. Chebotareva^{1,3}, Liudmila G. Zhukova², Tatiana V. Androsova³, Vladimir V. Karpov³, Tatiana N. Krasnova^{1,3}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Antiangiogenic drugs are widely used in oncological practice and are aimed at inhibiting angiogenesis. Despite the high antitumor efficacy, their use may be limited by nephrotoxicity, and therefore the search for early biomarkers of kidney damage remains relevant, which will preserve a favorable safety profile of therapy.

Aim. To determine urinary biomarkers of tubular and podocyte damage in patients receiving treatment with antiangiogenic drugs.

Materials and methods. The study included patients ($n=50$) who received intravenous anti-VEGF drugs (aflibercept, bevacizumab, ramucirumab) in various chemotherapy regimens. Concentrations of tubular damage markers KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) and NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), hypoxia marker HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha) in urine samples were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before treatment, and during 8 weeks of treatment. To assess the risk factors for kidney damage, a logistic regression analysis was performed with the inclusion of the main clinical and laboratory parameters.

Results. A decrease in the calculated GFR of CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) of less than 60 ml/min per 1.73 m² at week 8 of treatment was noted in 42% of patients. An increase in NGAL, KIM-1, HIF-1 α and nephrin in urine during the first two weeks of therapy predicted the development of renal damage by the 8th week of follow-up. When constructing ROC-curves, the high sensitivity and specificity of these urinary indicators as prognostic markers were established. Among the clinical and laboratory indicators, independent unfavorable prognostic factors of nephrotoxicity were an initial decrease in eGFR, a history of hypertension, an increase in the concentration of KIM-1 and HIF-1 α in urine during the first two weeks of therapy.

Conclusion. The predictors of renal damage in the treatment with antiangiogenic drugs were previously an increase in NGAL, KIM-1 and HIF-1 α in urine during the first two weeks after the start of therapy.

Keywords: kidney injury, antiangiogenic therapy, thrombotic microangiopathy, early biomarkers, KIM-1, NGAL, HIF-1 α

For citation: Grechukhina KS, Chebotareva NV, Zhukova LG, Androsova TV, Karpov VV, Krasnova TN. Urinary biomarkers of kidney injury in patients treated with anti-VEGF drugs. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(6):725–730. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201561

Введение

Антиангиогенные препараты обладают противоопухолевым действием, направленным на подавление неоангиогенеза в опухоли и уменьшение ее васкуляризации, что приводит к торможению роста опухоли и метастазирования. Изоформа А сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) секретируется опухолевыми клетками для стимуляции пролиферации, миграции и выживания путем активации рецепторов VEGF [1]. Действие анти-VEGF-препаратов направлено на блокирование самого VEGF либо его рецепторов. Показаниями для анти-VEGF-терапии являются метастатические формы различных злокачественных опухолей: колоректального рака, рака яичников, молочной железы, желудка, немелкоклеточного рака легких [2–7]. К наиболее частым нежелательным явлениям анти-VEGF-терапии относятся артериальная гипертензия (АГ), развитие протеинурии и тромботические осложнения [4–8]. Также вероятно постепенное снижение почечной функции вплоть до терминальной стадии [9, 10]. Кроме того, возможно снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) вплоть до развития острого почечного повреждения даже при интравитреальном введении [11, 12]. Определение биомаркеров, которые позволили бы распознавать процессы ишемии почечного интерстиция и повреждение клубочков на ранних стадиях, может способствовать снижению риска развития почечной дисфункции при оптимизации лечения и сопутствующей терапии. В настоящее время известна роль липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – NGAL), молекулы повреждения почек-1 (Kidney Injury Molecule-1 – KIM-1) и нефрина в моче как ранних маркеров острого почечного повреждения при ишемическом и токсическом повреждении канальцев, например при терапии цисплатином [13–16]. Также предполагают роль фактора, индуцируемого гипоксией (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha – HIF-1 α), в качестве маркера острого поврежде-

ния почек [17, 18]. Однако как маркеры ранней нефротоксичности антиангиогенных препаратов эти факторы до настоящего времени не изучали.

Цель исследования – оценить возможность использования NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина как ранних мочевых биомаркеров нефротоксичности анти-VEGF-препаратов.

Материалы и методы

Участники исследования и критерии соответствия

В исследование вошли 50 пациентов, получавших химиотерапию внутривенными антиангиогенными препаратами (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб) либо в качестве монотерапии, либо в составе комбинированных схем, не обладающих нефротоксичностью. В исследование включали пациентов с различными локализациями опухолей: колоректальный рак – 52% ($n=26$), рак яичников – 20% ($n=10$), рак молочной железы – 20% ($n=10$), рак желудка – 8% ($n=4$).

Методы измерения целевых показателей

Среди клинических характеристик оценивали пол, возраст больных, индекс массы тела, наличие АГ до лечения, показатели систолического и диастолического артериального давления, тип антиангиогенного препарата (бевацизумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб), прием антикоагулянтных нестероидных противовоспалительных и антигипертензивных препаратов.

Из лабораторных параметров оценивали концентрацию гемоглобина, число тромбоцитов и шистоцитов, содержание D-димера, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержание креатинина сыворотки крови и расчетную СКФ (pСКФ) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula), а также уровень суточной альбуминурии. Концентрации биомаркеров в образцах мочи определены методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических

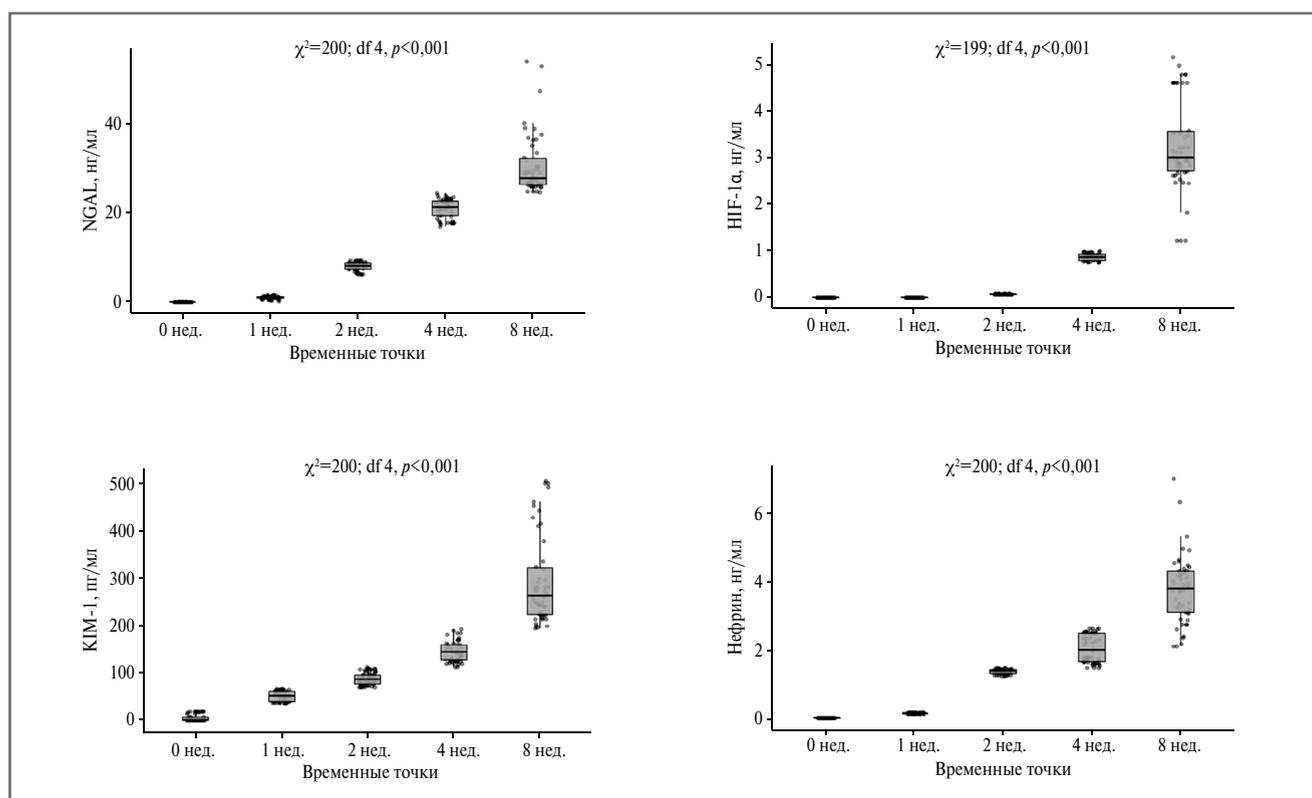


Рис. 1. Нарастание биомаркеров почечного повреждения NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), KIM-1 (молекула повреждения почек-1), HIF-1 α (фактор, индуцируемый гипоксией) и нефрина в течение 8 нед у пациентов, получающих терапию противоопухолевыми анти-VEGF-препаратами.

Fig. 1. An increase in biomarkers of renal damage NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha) and nephryn for 8 weeks in patients treated with antitumor anti-VEGF drugs.

наборов Lipocalin-2/NGAL Human ELISA (RD191102200R, BioVendor, Чехия), Human KIM-1 ELISA Kit (ELH-TIM1, RayBio, США), Human HIF-1 alpha ELISA Kit (ELH-HIF1a, RayBio, США), Human ELISA Kit for Nephryn (SEA937Hu, Cloud Clone, США). Каждое измерение стандартных и опытных образцов проводили в дубликатах. Показатели оценивали до начала лечения, а также в конце 1, 2, 4 и 8-й недели терапии.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол №2/2020 от 17.02.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Jamovi v. 2.0.0. При анализе выборки в связи с распределением показателей, отличным от нормального, для статистической обработки использовали непараметрические критерии Фридмана, Краскела–Уоллиса и Дарбина–Коновера, а также корреляционный анализ Спирмена. В качестве конечной точки оценивали риск нефротоксичности как снижение СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м² на 8-й неделе лечения антиангиогенными препаратами. Для оценки факторов риска нефротоксичности выполнен логистический регрессионный анализ.

Результаты

В исследование вошли 22 (44%) мужчины и 28 (56%) женщин. Медиана возраста пациентов составила 46 (34–57) лет, от 24 до 80 лет. Из 50 пациентов 17 (34%) получали монотерапию антиангиогенными препаратами, у 33 (66%) антиангиогенные препараты применяли в составе комбинированных схем лечения (5-Фторурацил + иринотекан; иринотекан, капецитабин, паклитаксел, эрибулин). При этом 11 из 50 (22%) пациентов получали бевацизумаб, 29 (58%) – рамцизумаб, 10 (20%) – афлиберцепт.

АГ с повышением систолического артериального давления выше 130 мм рт. ст. и диастолического давления выше 80 мм рт. ст. развилась у 26 из 50 (52%) пациентов. Снижение рСКФ < 60 мл/мин на 1,73 м² на 8-й неделе лечения наблюдалось у 21 (42%) больного. Медиана рСКФ в группе составила 90 (76–95) мл/мин на 1,73 м² до начала лечения и 65 (57–74) мл/мин на 1,73 м² к 8-й неделе терапии. При этом статистически значимое снижение рСКФ ($p < 0,001$) отмечено уже через 7 дней с момента начала терапии. Нефротоксичность достоверно не зависела от конкретного антиангиогенного препарата ($p = 0,290$) или их комбинаций с другими химиотерапевтическими схемами ($p = 0,238$).

Наряду со снижением СКФ мы установили повышение содержания биомаркеров почечного повреждения в моче (рис. 1).

Обнаружены корреляции между биомаркерами мочи и числом лейкоцитов, тромбоцитов, активностью ЛДГ и содержанием D-димера, а также альбуминурией на 8-й не-

Таблица 1. Корреляционный анализ лабораторных и клинических показателей и уровня биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α , нефрина в моче к 8-й неделе терапии**Table 1. Correlation analysis of laboratory and clinical parameters and the level of biomarkers NGAL, KIM-1, HIF-1 α , nephrin in urine by the 8th week of therapy**

	Гемоглобин	Шистоциты	Тромбоциты	ЛДГ	Альбуминурия	D-димер
NGAL	0,121	0,003*, rho=0,416	<0,001*, rho= -0,453	0,030*, rho=0,306	0,002*, rho=0,433	0,026*, rho=0,423
KIM-1	0,116	0,003*, rho=0,418	<0,001*, rho= -0,452	0,030*, rho=0,304	0,002*, rho=0,432	0,028*, rho=0,414
HIF-1 α	0,131	0,002*, rho=0,435	<0,001*, rho= -0,460	0,038*, rho=0,294	0,002*, rho=0,432	0,026*, rho=0,421
Нефрин	0,120	0,003*, rho=0,418	0,001*, rho= -0,448	0,030*, rho=0,307	0,002*, rho=0,435	0,024*, rho=0,426

*Статистически значимые корреляции.

Примечание. rho – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 2. Данные ROC-анализа с целью определения прогностической информативности биомаркеров в снижении рСКФ к 4-й неделе терапии**Table 2. ROC analysis data to determine the prognostic value of biomarkers in reducing the estimated glomerular filtration rate by the 4th week of therapy**

	Cut-off	Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	AUC	Индекс Юдена
NGAL, нг/мл	1,045	68,75	67,65	50,00	82,14	0,70	0,364
KIM-1, пг/мл	54,068	68,75	61,76	45,83	80,77	0,69	0,305
HIF-1 α , нг/мл	6,0183 $\times 10^{-5}$	68,75	67,65	50,00	82,14	0,70	0,364
Нефрин, нг/мл	0,184	68,75	67,65	50,00	82,14	0,70	0,364

Примечание. Cut-off – точка отсечения; Se – Sensitivity, чувствительность; Sp – Specificity, специфичность; PPV – Positive Predictive Value; предсказательная ценность положительного результата; NPV – Negative Predictive Value, предсказательная ценность отрицательного результата; AUC – Area Under the Curve, площадь под кривой.

деле лечения (табл. 1). Однако если значимое повышение NGAL, KIM-1, нефрина в моче отмечается спустя 1 нед терапии, а HIF-1 α – через 2 нед, то клинически значимые изменения активности ЛДГ, числа шистоцитов, тромбоцитов выявляются позднее, к 4-й неделе.

При выполнении ROC-анализа установлена достаточная информативность изученных биомаркеров, оцененных через 1 нед лечения, для прогнозирования нефротоксичности антиангиогенных препаратов (табл. 2). Отмечено, что появление мочевых биомаркеров в определенных концентрациях уже на 1-й неделе терапии позволяет предсказать снижение уровня рСКФ <60 мл/мин к 4-й неделе лечения.

По данным логистического регрессионного анализа неблагоприятными прогностическими факторами ухудшения функции почек на фоне терапии оказались исходное снижение рСКФ <80 мл/мин, наличие в анамнезе АГ, повышение концентрации KIM-1 в моче в 1-ю неделю лечения и HIF-1 α в моче через 2 нед от начала терапии. При этом риск нефротоксичности антиангиогенных препаратов оказался выше у пациентов при повышении KIM-1 в моче в 1-ю неделю [1,1 (95% доверительный интервал – ДИ 1,02–1,183)] и при повышении HIF-1 α в моче на 2-й неделе лечения [5,6 (95% ДИ 3,601–8,949); $p < 0,05$].

Обсуждение

Механизм противоопухолевого действия антиангиогенных препаратов основан на торможении процессов неоангиогенеза и уменьшения васкуляризации опухоли. В наше исследование вошли пациенты, получавшие терапию одним

из трех внутривенных антиангиогенных препаратов – бевацизумабом, афлиберцептом и рамуцирумабом. Бевацизумаб относится к группе моноклональных антител, которые связываются с VEGF в плазме крови, а также ингибируют рецепторные сигнальные пути VEGFR1 и VEGFR2 [19, 20]. Афлиберцепт и рамуцирумаб подавляют неоангиогенез за счет связывания рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 [19]. Нефротоксичность антиангиогенных препаратов проявляется АГ, протеинурией и снижением СКФ, которые обусловлены системной эндотелиальной дисфункцией, тромботической микроангиопатией (ТМА) и подоцитопатией [21–24].

Повышение артериального давления выше 130/80 мм рт. ст. через 8 нед лечения отмечено нами почти у 1/2 пациентов, что несколько выше, чем по данными литературы. Например, наиболее часто (42,4%) АГ вызывает афлиберцепт, другие препараты показывают меньшую частоту развития АГ: при лечении рамуцирумабом – 21%, бевацизумабом – 23,6% [21–23].

У 42% обследованных больных к 8-й неделе лечения мы установили снижение СКФ <60 мл/мин. По данным логистического регрессионного анализа степень снижения СКФ статистически значимо не зависела от применения конкретного антиангиогенного препарата. Несмотря на то, что противоопухолевые препараты назначали пациентам с исходно сохранной функцией почек, даже небольшое снижение рСКФ <80 мл/мин оказалось фактором риска ухудшения функции почек в процессе лечения. Другим фактором риска стало наличие АГ до начала терапии и отсутствие достижения целевых показателей в процессе лечения.

Среди механизмов, приводящих к снижению СКФ, выделяют развитие эндотелиальной дисфункции вследствие вазоконстрикции, снижение экскреции ионов натрия, сглаживание фенестров капилляров, что приводит к уменьшению внутривисцерального кровотока [22–24]. По данным нескольких исследований, в которых оценивали морфологические изменения при лечении анти-VEGF-препаратами [23], чаще всего выявляют ТМА микроциркуляторного русла почек [24]. В нашем исследовании мы не наблюдали случаев развития острой ТМА, однако постепенное снижение СКФ в сочетании со снижением концентрации гемоглобина, уменьшением числа тромбоцитов, повышением активности ЛДГ, увеличением числа шистоцитов и уровня D-димера указывает на активацию процессов микроангиопатического гемолиза, вероятно, связанного с прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией и развитием микротромбозов локально в почечных сосудах.

Мы оценили в моче уровень факторов, которые могут отражать процессы острого и хронического почечного повреждения, в том числе вследствие ишемического повреждения почки – NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина. NGAL (или липокалин 2) является наиболее изученным биомаркером острого почечного повреждения [13, 14]. В нашем исследовании уровень NGAL в моче значимо повышался уже через 1 нед после начала терапии и постепенно нарастал в динамике, в то время как показатель рСКФ оставался выше 60 мл/мин у большинства больных до 4-й недели лечения.

Мы также оценили содержание KIM-1 в моче в этой группе больных и обнаружили его ранее (на 1-й неделе) повышение, что тоже прогнозировало постепенное ухудшение функции почек через 4 нед терапии. KIM-1 представляет собой трансмембранный белок проксимальных канальцев, который в норме практически не выделяется с мочой [15, 16]. При ишемическом или прямом токсическом повреждении проксимальных канальцев экстрацеллюлярный домен KIM-1 отщепляется матриксными металлопротеиназами, и растворимая форма KIM-1 попадает в мочу [15].

В нашем исследовании отмечено значимое нарастание мочевого HIF-1 α в течение 8 нед терапии. Этот фактор в логистическом регрессионном анализе продемонстрировал свое значение как биомаркер нефротоксичности. Повышение уровня HIF-1 α в сыворотке выявляется и при хронической болезни почек, отражая потерю перитубулярных капилляров и гипоксию почечной ткани [17, 18]. Связь показателя HIF-1 α с уровнем маркеров микроангиопатического гемолиза и СКФ предполагает значение хронической ишемии в развитии почечной дисфункции при лечении анти-VEGF-препаратами.

Среди обследованных нами пациентов наблюдалось нарастание нефринурии и тенденция к повышению альбуминурии, однако к 8-й неделе лечения не выявлено ни одного случая высокой протеинурии или нефротического синдрома. Возникновение протеинурии при лечении анти-VEGF-препаратами связывают с нарушением экскреции нефрина. При применении анти-VEGF-препаратов происходит отщепление молекул нефрина от подоцита и разрушение щелевой диафрагмы с повышением проницаемости гломерулярного фильтра для белка [25].

Заключение

Повышение уровня биомаркеров NGAL, KIM-1, HIF-1 α и нефрина в моче отражает процессы повреждения почечной ткани, эти маркеры имеют высокую чувствительность и специфичность для прогнозирования нефротоксичности анти-VEGF-препаратов. Независимыми факторами риска развития нефротоксичности являются исходное снижение СКФ и АГ до начала лечения, а также повышение концентрации в моче KIM-1 и HIF-1 α в ранние сроки терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Результаты исследования получены в рамках научно-исследовательской работы, финансируемой ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова».

Funding source. The results of the study were obtained as part of a research project funded by Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (протокол №2/2020 от 17.02.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Protocol №2/2020, 17.02.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

ДИ – доверительный интервал

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТМА – тромботическая микроангиопатия

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (формула для определения рСКФ)

HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha) – фактор, индуцируемый гипоксией

KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1) – молекула повреждения почек-1

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferrara N, Gerber H, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669-76. DOI:10.1038/nm0603-669
2. Zirlik K, Duyster J. Anti-Angiogenics: Current Situation and Future Perspectives. *Oncol Res Treat.* 2018;41(4):166-17. DOI:10.1159/000488087
3. Pastorino A, Di Bartolomeo M, Maiello E, et al. Aflibercept Plus FOLFIRI in the Real-life Setting: Safety and Quality of Life Data From the Italian Patient Cohort of the Aflibercept Safety and Quality-of-Life Program Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(3):e457-70. DOI:10.1016/j.clcc.2018.03.002
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFIRI) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539-44. DOI:10.1200/JCO.2006.09.6305
5. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin Cancer Biol.* 2015;35(Suppl.):S224-43. DOI:10.1016/j.semcancer.2015.01.001
6. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol.* 2008;19(5):927-34. DOI:10.1093/annonc/mdm550
7. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Risk of Hypertension in Cancer Patients Treated with Aflibercept: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* 2014;34(4):231-40. DOI:10.1007/s40261-014-0174-5
8. Touyz R, Herrmann S, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies – focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens.* 2018;12(6):409-25. DOI:10.1016/j.jash.2018.03.008
9. Toriu A, Sekine A, Mizuno H, et al. Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol.* 2019;12(2):391-400. DOI:10.1159/000500716
10. Piscitani L, Sirolli V, Di Liberato L, et al. Nephrotoxicity Associated with Novel Anticancer Agents (Aflibercept, Dasatinib, Nivolumab): Case Series and Nephrological Considerations. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4878. DOI:10.3390/ijms21144878
11. Hanna RM, Tran NT, Patel SS, et al. Thrombotic Microangiopathy and Acute Kidney Injury Induced After Intravitreal Injection of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors VEGF Blockade-Related TMA After Intravitreal Use. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:579603. DOI:10.3389/fmed.2020.579603
12. Morales E, Moliz C, Gutierrez E. Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab. *Nefrologia.* 2017;37(6):653-5. DOI:10.1016/j.nefro.2016.10.011
13. Florova B, Rajdl D, Racek J, et al. NGAL, albumin and cystatin C during cisplatin therapy. *Physiol Res.* 2020;69(2):307-17. DOI:10.33549/physiolres.934212
14. Vaidya VS, Ford GM, Waikar SS, et al. A rapid urine test for early detection of kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(1):108-14. DOI:10.1038/ki.2009.96
15. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney Injury Molecule-1 Outperforms Traditional Biomarkers of Kidney Injury in Multi-site Preclinical Biomarker Qualification Studies. *Nat Biotechnol.* 2010;28(5):478-85. DOI:10.1038/nbt.1623
16. Ghadrani E, Ebrahimpour S, Sadighi S, et al. Evaluation of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as biomarkers of renal function in cancer patients treated with cisplatin. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(7):1643-9. DOI:10.1177/1078155220901756
17. Shu S, Wang Y, Zheng M, et al. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors in Kidney Injury and Repair. *Cells.* 2019;3(8):207. DOI:10.3390/cells8030207
18. Ma C, Wei J, Zhan F, et al. Urinary hypoxia-inducible factor-1alpha levels are associated with histologic chronicity changes and renal function in patients with lupus nephritis. *Yonsei Med J.* 2012;53(3):587-92. DOI:10.3349/ymj.2012.53.3.587
19. Niu G, Chen X. Vascular Endothelial Growth Factor as an Anti-angiogenic Target for Cancer Therapy. *Curr Drug Targets.* 2010;11(8):1000-17. DOI:10.2174/138945010791591395
20. Kazazi-Hyseni F, Beijnen J, Schellens J. Bevacizumab. *Oncologist.* 2010;15(8):819-25. DOI:10.1634/theoncologist.2009-0317
21. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(9):596-604. DOI:10.1093/jnci/djq091
22. Steeghs N, Hovens MM, Rabelink AJ, et al. VEGF-R2 blockade in patients with solid tumors: mechanisms of hypertension and effects on vascular function. *J Clin Oncol.* 2006;18(Suppl.):3037. DOI:10.1200/jco.2006.24.18_suppl.3037
23. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4):285-94. DOI:10.1007/s11912-012-0242-z
24. Bollee G, Patey N, Cazajous G, et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(2):682-5. DOI:10.1093/ndt/gfn657
25. Hauser PV, Collino F, Bussolati B, Camussi G. Nephron and endothelial injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(1):3-8. DOI:10.1097/MNH.0b013e32831a4713

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клиническое значение сывороточных концентраций остеопротегерина и склеростина в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3–С5Д стадии

Ф.У. Дзгоева[✉], О.В. Ремизов, В.Х. Бошиева, В.Г. Голоева, Н.Г. Малахова, З.Р. Икоева

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

Аннотация

Цель. Уточнить механизмы влияния остеопротегерина (ОПГ) и склеростина на процессы кальцификации сосудов и состояние сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы. Обследованы 110 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих ХБП С3–С5Д. ОПГ, склеростин, интактный паратгормон, тропонин I в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin» (Cloude-Clone Corp., США) методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено повышение содержания склеростина и ОПГ, статистически значимо коррелирующее со снижением скорости клубочковой фильтрации, а также с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и пиковой систолической скоростью кровотока в дуге аорты.

Заключение. Изменения в регуляции костно-минерального обмена, в котором участвуют белки-ингибиторы костного метаболизма ОПГ и склеростин, а также интерактивное взаимодействие между сосудистой и скелетной системами играют решающую роль в развитии поражений сердечно-сосудистой системы, обусловленных сосудистой кальцификацией при ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, остеопротегерин, склеростин, сердечно-сосудистая кальцификация, ремоделирование сердца и аорты

Для цитирования: Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Бошиева В.Х., Голоева В.Г., Малахова Н.Г., Икоева З.Р. Клиническое значение сывороточных концентраций остеопротегерина и склеростина в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3–С5Д стадии. Терапевтический архив. 2022;94(6):731–737. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201562

ORIGINAL ARTICLE

Clinical significance of serum levels of osteoprotegerin and sclerostin in assessment of vascular calcification in chronic kidney disease stage 3–5

Fatima U. Dzgoeva[✉], Oleg V. Remizov, Victoria Kh. Botchieva, Victoria G. Goloeva, Nina G. Malakhova, Zarina R. Ikoeva

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

Abstract

Aim. To clarify the mechanisms of the effect of osteoprotegerin (OPG) and sclerostin on vascular calcification and the state of the cardiovascular system in chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. A total of 110 patients aged 18 to 65 years with CKD stages 3–5D were examined. OPG, sclerostin, intact parathyroid hormone, and serum troponin I were determined using the commercial "Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin" from Cloude-Clone Corp. (USA) by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. An increase in sclerostin and OPG levels was revealed, which significantly correlated with a decrease in glomerular filtration rate, as well as an increase in left ventricle myocardial mass index and peak systolic blood flow in the aortic arch.

Conclusion. Changes in the regulation of bone-mineral metabolism, in which the proteins inhibitors of bone metabolism, OPG and sclerostin, as well as the interactive interaction between the vascular and skeletal systems, play a decisive role in the development of lesions of the cardiovascular system caused by vascular calcification in CKD.

Keywords: chronic kidney disease, osteoprotegerin, sclerostin, cardiovascular calcification, remodeling of the heart and aorta

For citation: Dzgoeva FU, Remizov OV, Botchieva VKh, Goloeva VG, Malakhova NG, Ikoeva ZR. Clinical significance of serum levels of osteoprotegerin and sclerostin in assessment of vascular calcification in chronic kidney disease stage 3–5. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):731–737. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201562

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дзгоева Фатима Урузмаговна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №5. Тел.: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Ремизов Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Бошиева Виктория Хадзибатовна – аспирант каф. биохимии. ORCID: 0000-0002-0539-8666

Голоева Виктория Герсановна – аспирант каф. внутренних болезней №5. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Малахова Нина Геннадиевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №1. ORCID: 0000-0001-5564-9948

Икоева Зарина Руслановна – аспирант каф. внутренних болезней №5. ORCID: 0000-0002-4183-2335

[✉]Fatima U. Dzgoeva. E-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Oleg V. Remizov. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Victoria Kh. Botchieva. ORCID: 0000-0002-0539-8666

Victoria G. Goloeva. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Nina G. Malakhova. ORCID: 0000-0001-5564-9948

Zarina R. Ikoeva. ORCID: 0000-0002-4183-2335

Введение

Атеро- и артериосклеротические сосудистые изменения вносят значительный вклад в высокую летальность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Развитие ускоренного кальцифицирующего артериосклероза связывают с костно-сосудистой осью при ХБП, направленной на сложные взаимодействия между костью и сосудами, изменения в которых имеют схожие механизмы, позволяющие ингибиторам метаболизма костной ткани выступать в качестве потенциальных факторов риска сосудистой кальцификации [1]. В связи с этим в последние годы привлекают все большее внимание белки-регуляторы костного метаболизма, которые связывают с процессами остеобластной трансформации сосудов и их кальцификацией. К ним относятся остеопротегерин (ОПГ), фактор роста фибробластов-23 (Fibroblast Growth Factor-23), мембранный белок-цитокин RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), склеростин и ряд других [2].

ОПГ – гликопротеин, традиционно участвующий в ремоделировании костной ткани, принадлежащий к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли, который регулирует важные аспекты образования остеокластов/остеобластов [3]. Склеростин – растворимый ингибитор канонического пути передачи сигнала Wnt/ β -катенин, участвующего в формировании кости, регуляции пролиферации и дифференцировки остеобластов. Сообщения, указывающие на связь склеростина и ОПГ с сосудистой кальцификацией, противоречивы [1, 4].

Цель исследования – уточнить механизмы и характер влияния ОПГ и склеростина на кальцификацию сосудов и состояние сердечно-сосудистой системы при ХБП.

Материалы и методы

Участники исследования

В исследование включили 110 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с ХБП С3–С5Д. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

Методы измерения целевых показателей

Содержание ОПГ, паратгормона (ПТГ) и тропонина I в сыворотке крови определяли с использованием наборов «ELISA Kit» (Biomedica, Австрия) методом иммуноферментного анализа, склеростина – посредством количественного иммуноферментного анализа с использованием наборов «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin» (Cloude-Clone Corp., США).

Также определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ >115 г/м² для мужчин и >95 г/м² – для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps) для оценки характера гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности и величине просвета аорты.

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» (протокол №7.7 от 30.11.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Использовали методы стандартной описательной статистики: [медианы и интерквартильный размах], (средние значения \pm стандартное отклонение) и частоты n (%). Кроме того, применяли корреляционный анализ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена ρ), метод регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал [95% ДИ] рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические, биохимические и функциональные характеристики пациентов представлены в **табл. 1**.

Взаимосвязь параметров костно-минерального метаболизма со стадиями ХБП (табл. 2)

Установлено статистически значимое повышение содержания фосфора ($p < 0,01$), ПТГ ($p < 0,05$) и активности сывороточной щелочной фосфатазы – ЩФ ($p < 0,01$) по мере нарастания степени тяжести уремии. Уровень кальция не менялся. Зафиксировано увеличение концентрации ОПГ и склеростина во всех группах больных, наиболее выраженное – при С3–С5Д стадиях ХБП ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно).

Взаимосвязь между параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps) и маркерами костного и минерального метаболизма

В зависимости от тяжести поражения, определяемой параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps), больных разделили на 2 группы: 1-я – с незначительными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями. Из 110 пациентов у 36 (32,7%) зарегистрирована относительно небольшая ГЛЖ, определенная по ИММЛЖ (в среднем <160 г/м²), и у 74 (67,3%) установлено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого (в среднем ≥ 160 г/м²; **табл. 3**). Из 110 пациентов у 36 (39,6%) имелось незначительное увеличение Vps (<100 м/с) и у 71 (78,1%) человека отмечено повышение Vps от умеренного до тяжелого (в среднем ≥ 100 м/с; **табл. 4**). Каждый биохимический показатель минерального метаболизма, связанный с ИММЛЖ (**см. табл. 3**) или Vps (**см. табл. 4**), был разделен на 3 части (тертиль): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневыраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений биохимических показателей.

Высокий уровень ИММЛЖ связан с повышенным содержанием ЩФ, ОПГ и склеростина, а также он оказался статистически значимо связан с наиболее высокой концентрацией интактного ПТГ – иПТГ (≥ 99 пг/мл). Медиана ОПГ и склеростина в группе больных с выраженными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ значительно отличалась от таковой в группе с умеренными изменениями ИММЛЖ ($p = 0,0001$ и $p = 0,0002$ соответственно).

В **табл. 4** представлены взаимосвязи между биологическими маркерами минерально-костного обмена и Vps.

В отличие от низкого уровня показателя Vps, его повышение оказалось связано с высокими значениями ЩФ, ОПГ и склеростина. Наличие высокого уровня Vps также достоверно связано с наиболее высокой концентрацией

Таблица 1. Основные клинические параметры пациентов с ХБП (n=110) и контрольной группы (n=15) на момент проведения обследования**Table 1. Main clinical parameters of patients with chronic kidney disease (n=110) and control group (n=15) at the time of the survey**

Параметры	Пациенты, абс. (%)	Контрольная группа	p (для тренда)
Мужской пол, абс. (%)	65 (58,4)	9 (61,6)	0,069
Возраст, лет	42,0 (24,0–65,0)	41,0 (24,0–63,0)	0,286
Индекс массы тела, кг/м ²	24,6 (14,2–48,6)	25,4 (24,2–31,2)	0,075
Сахарный диабет	30 (27,3)	–	–
Артериальная гипертензия	99 (90,1)	–	–
Среднее артериальное давление на момент обследования, мм рт. ст.	112±12	82±12	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	138,2±11	112,5±12	<0,001
Фракция выброса, %	46,1±1,5	65,5±2,3	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,78±0,001	0,48±0,002	0,037
V _{ps} , см/с	114,9±2,1	71,08±2,2	<0,001
Аналоги витамина D	42 (38)	–	–
Статины	33 (29,7)	–	–
Фосфатбиндеры	47 (36)	–	–
Антигипертензивные препараты	99 (90,1)	–	–
рСКФ СКД-ЕРІ, мл/мин на 1,73 м ²	37,1 (7,3–120,4)	84,0 (69,1–122,4)	<0,001
Стадии ХБП: С1/С2/С3А/С3Б/С4/С5, %	7,3/8,2/16,4/27,3/31,7/9,1	–	–
Кальций общий, ммоль/л	2,23 (1,52–2,82)	2,21 (1,44–2,61)	0,376
Гемоглобин, г/л	112 (84–158)	123 (121–149)	<0,01
Фосфор сывороточный, ммоль/л	1,08 (0,61–2,28)	0,8 (0,21–1,12)	<0,001
ЩФ, Ед/л	78,0 (37,4–181,0)	57,0 (45,5–70,0)	<0,001
иПТГ, пг/мл	46,0 (5,00–461,00)	25,0 (20,00–55,00)	<0,05
Склеростин, нг/мл	0,88 (0,27–3,09)	0,48 (0,21–0,98)	<0,001
ОПГ, пмоль/л	7,4 (1,9–25,8)	2,9 (0,8–6,4)	<0,001

Таблица 2. Параметры костно-минерального метаболизма в группах пациентов, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=110)**Table 2. Parameters of bone and mineral metabolism in groups of patients, selected depending on the stage of chronic kidney disease (n=110)**

Показатели	С1–С2 (n=18)	С3А (n=18)	С3Б (n=17)	С4 (n=33)	С5 (n=24)	p
Фосфор сывороточный, ммоль/л	0,92 (0,57–1,43)	1,19 (1,08–1,26)	1,26 (1,12–1,43)	1,28 (1,11–1,51)	1,63 (1,28–1,77)	<0,01
Кальций общий, ммоль/л	2,23±0,12	2,24±0,01	2,38±0,03	2,42±0,02	2,45±0,02	0,246
иПТГ, пг/мл	55,0 (25,0–67,0)	72,0 (44,6–91,3)	69,0 (32,9–112,7)	77,0 (47,5–125,4)	182,0 (97,5–534,3)	<0,05
ЩФ, Ед/л	66,0 (46,5–71,0)	76,0 (54,0–143,7)	89,6 (63,0–136,3)	114,0 (74,0–183,0)	125,0 (82,0–199,0)	<0,01
ОПГ, пмоль/л	5,22 (1,83–11,41)	6,2 (1,87–12,61)	7,61 [1,98–24,82]	8,40 (3,26–26,23)	9,76 (4,28–24,74)	<0,001
Склеростин, нг/мл	0,681 (0,341–1,245)	0,703 (0,251–1,944)	0,928 [0,30–2,211]	1,121 (0,375–2,642)	1,074 (0,573–3,045)	<0,01

Таблица 3. Взаимосвязь между маркерами костно-минерального метаболизма и ИММЛЖ**Table 3. The relationship between markers of bone and mineral metabolism and mass index of the myocardium of the left ventricle (LVMI)**

Показатели	ИММЛЖ (n=110)			p
	<160 г/м ² (n=36), абс. (%)	≥160 г/м ² (n=74), абс. (%)	ОШ [95% ДИ]	
<i>Кальций, ммоль/л</i>				
<2,21	10 (29,19)	23 (36,1)	1	0,51
2,21–2,26	17 (45,40)	26 (39,6)	0,69 [0,37–1,35]	
≥2,26	9 (25,41)	15 (24,3)	0,94 [0,52–1,79]	
<i>Фосфор, моль/л</i>				
<0,86	8 (21,81)	26 (39,8)	1	0,38
0,86–1,25	19 (53,64)	20 (32,1)	0,67 [0,37–1,29]	
≥1,25	9 (24,55)	18 (28,1)	0,69 [0,35–1,27]	
<i>ЩФ, Ед/л</i>				
<58	11 (30,92)	21 (33,2)	1,38 [0,72–2,54]	0,04
58–82	17 (46,36)	17 (26,9)	1	
≥82	8 (22,72)	26 (39,9)	2,29 [1,22–4,35]	
<i>иПТГ, пг/мл</i>				
<35	13 (35,45)	17 (25,8)	1	0,05
35–99	15 (42,73)	22 (35,2)	1,19 [0,64–2,25]	
≥99	8 (21,82)	25 (39,0)	2,17 [1,13–4,17]	
<i>ОПГ, пмоль/л</i>				
<6,37	18 (50,00)	14 (22,0)	1	0,0001
6,37–9,26	12 (32,73)	23 (35,7)	2,53 [1,34–4,81]	
≥9,26	6 (17,27)	27 (42,3)	5,73 [2,88–11,4]	
ОПГ (медиана), пмоль/л	6,15 (1,79–21,55)	8,54 (1,96–24,39)	1,22 [2,11–1,41]	0,0001
<i>Склеростин, нг/мл</i>				
<0,88	18 (51,82)	15 (24,2)	1	0,0001
0,88–1,147	11 (28,18)	24 (36,6)	2,63 [1,37–5,02]	
≥1,147	7 (20,00)	25 (39,2)	3,76 [1,94–7,32]	
Склеростин (медиана), нг/мл	0,82 (0,33–3,31)	1,07 (0,38–3,01)	4,27 [2,11–8,16]	0,0002

Примечание. Здесь и в табл. 4: использован метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

иПТГ (≥99 пг/мл). Медиана ОПГ и склеростина в группе больных с выраженными и тяжелыми изменениями Vrs значительно отличалась от таковой в группе с умеренными изменениями Vrs ($p=0,0001$ и $p=0,0002$ соответственно).

ОПГ и склеростин как партнеры в процессах минерального обмена

При рассмотрении величин расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), ИММЛЖ, Vrs, ОПГ и склеростина установлено, что снижение почечной функции статистически значимо связано с увеличением содержания ОПГ и склеростина при их высоких сывороточных концентрациях (в объединенных группах 2 и 3-го тертиля – $\rho=-0,44$; $p<0,0001$ и $\rho=-0,46$; $p<0,0001$ для ОПГ и склеростина соответственно). Последние, в свою очередь, ассоциированы с увеличением ИММЛЖ ($\rho=0,39$; $p<0,0001$ для ОПГ и $\rho=0,32$; $p=0,0005$ для склеростина) и возрастанием Vrs ($\rho=0,31$; $p<0,0005$ для ОПГ и $\rho=0,34$; $p=0,0005$ для склеростина). На рис. 1, 2 графиче-

чески представлены значимые положительные корреляции уровней ОПГ и склеростина с ИММЛЖ в группе пациентов в целом ($n=110$). Аналогичные, но менее сильные связи получены при оценке корреляций между концентрациями склеростина и ОПГ с Vrs также в группе пациентов в целом. Принимая во внимание потенциальные связи маркеров минерального метаболизма между собой, мы выяснили, что ОПГ положительно коррелировал со склеростинном ($\rho=0,23$; $p=0,0364$) и отрицательно – с иПТГ ($\rho=-0,13$; $p=0,0381$). У 65% пациентов содержание иПТГ оказалось ниже или находилось в пределах нормальных значений (референсный диапазон 20–65 пг/мл).

Обсуждение

Нами проанализирована взаимосвязь между сывороточными белками-ингибиторами метаболизма костной ткани ОПГ и склеростинном и параметрами сердечно-сосудистой системы ИММЛЖ и Vrs у больных с ХБП,

Таблица 4. Взаимосвязь между маркерами костно-минерального метаболизма и показателями Vps (n=110)
Table 4. Relationship between markers of bone-mineral metabolism and indices of Vps (n=110)

Показатели	Vps (n=110)			p
	Vps<100 см/с (n=39), абс. (%)	Vps≥100 см/с (n=71), абс. (%)	ОШ [95% ДИ]	
<i>Кальций, ммоль/л</i>				
<2,21	11 (28,07)	21 (29,02)	1	0,52
2,21–2,26	17 (44,35)	31 (44,25)	0,63 [0,35–1,37]	
≥2,26	11 (27,58)	19 (26,73)	0,89 [0,51–1,69]	
<i>Фосфор, ммоль/л</i>				
<0,86	9 (22,76)	15 (21,28)	1	0,03
0,86–1,25	21 (54,32)	36 (50,32)	0,64 [0,39–1,31]	
≥1,25	9 (22,92)	20 (28,40)	0,68 [0,33–1,29]	
<i>ЩФ, Ед/л</i>				
<58	13 (32,84)	20 (27,84)	1,36 [0,69–2,49]	
58–82	16 (41,22)	25 (35,26)	1	0,04
≥82	10 (25,94)	26 (36,90)	2,38 [1,34–4,76]	
<i>иПТГ, нг/мл</i>				
<35	12 (31,76)	22 (31,44)	1	0,05
35–99	16 (41,92)	26 (36,52)	1,21 [0,66–2,24]	
≥99	11 (26,32)	23 (32,04)	2,39 [1,25–4,46]	
<i>ОПГ, пмоль/л</i>				
<6,37	20 (53,24)	23 (31,98)	1	0,0001
6,37–9,26	14 (35,01)	20 (27,73)	2,41 [1,39–4,62]	
≥9,26	5 (11,75)	28 (40,29)	4,71 [2,64–12,3]	
ОПГ (медиана), пмоль/л	6,15 (1,79–21,55)	8,54 (1,96–24,39)	1,22 [1,14–1,33]	0,0001
<i>Склеростин, нг/мл</i>				
<0,88	21 (54,21)	26 (35,93)	1	0,0001
0,88–1,147	11 (28,13)	17 (24,02)	2,59 [1,46–4,14]	
≥1,147	7 (17,66)	28 (40,05)	3,84 [1,88–6,29]	
Склеростин (медиана), нг/мл	0,82 (0,33–3,31)	1,07 (0,38–3,01)	4,27 [2,11–8,16]	0,0002

развитие изменений в которых тесно связано с кальцификацией сосудов, в особенности на поздних стадиях заболевания. Подтверждено значительное увеличение концентрации ОПГ и склеростина по мере снижения СКФ. Кроме того, обнаружена сильная и независимая связь обоих белков с увеличением ИММЛЖ и Vps. Увеличение показателя Vps свидетельствует о значительном снижении эластичности стенки аорты, уменьшении ее просвета и увеличении толщины стенки аорты. И, что представляется наиболее важным, наше исследование, возможно, впервые (по меньшей мере в России), показало суммарные эффекты ассоциации ОПГ и склеростина в кальцификации сосудов у пациентов без каких-либо выраженных биологических признаков низкого или высокого метаболизма костной ткани, определяемых с помощью уровня ПТГ, фосфора, кальция или активности ЩФ [5]. Повышение содержания ОПГ и склеростина с прогрессированием почечной недостаточности описано в ряде исследований [3, 6]. Ранее мы сообщали о сильной обратной связи между ОПГ и функцией почек [7]. Наши последние результаты согласуются с данными ис-

следований E. Stavrinou [8] и K. Claes [9] и соавт., установивших, что у пациентов с додиализными стадиями ХБП уровни склеростина повышаются по мере уменьшения СКФ; СКФ, пол и фосфат сыворотки являются основными детерминантами уровня склеростина. В то же время D. Sejka и соавт. предполагали, что избыточное накопление склеростина в сыворотке крови, коррелирующее со снижением функции почек, не связано с задержкой его почками, а скорее является следствием повышенной продукции остеоцитами, механизмы которой пока неизвестны [10]. Высказано предположение, что повышенная концентрация склеростина может быть связана с ПТГ при ХБП, диабете или первичном гиперпаратиреозе [2, 5]. Однако в исследованиях S. Pelletier [11] и S. Thambiah [12] и соавт. не наблюдалось какой-либо значимой корреляции между ПТГ и склеростинем. В нашем исследовании этот эффект мог быть завуалирован низким уровнем ПТГ, наблюдаемым либо в контексте ранних стадий ХБП, либо из-за чрезмерного подавления ПТГ витамином D на поздних стадиях. Другим объяснением могут послужить ПТГ-независимые механизмы регуляции склеростина.

В ряде исследований показана ассоциация между высоким содержанием ОПГ и кальцификацией коронарных артерий при ХБП у пациентов на гемодиализе [2, 3]. Сообщалось также о связях высоких концентраций склеростина с кальцификацией аорты, аномальной толщиной интимедиа артерий и каротидными бляшками у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и с кальцификацией аорты у женщин в постменопаузе [4, 5]. В то же время у пациентов с ХБП взаимосвязи между склеростином и сосудистой кальцификацией выглядят более противоречивыми. Так, К. Claes и соавт. обнаружили высокие уровни склеростина, положительно коррелирующие со снижением СКФ у пациентов с кальцификацией аорты в преддиализной стадии ХБП [9]. Однако в многомерном анализе установленная прямая связь стала обратной. У пациентов на гемодиализе высокая концентрация склеростина сыворотки крови была связана со степенью кальцификации аортального клапана. Однако те же авторы не смогли подтвердить какие-либо положительные корреляции уровня склеростина с кальцификацией коронарных артерий, выявляемой в других исследованиях [4, 5, 9].

Одним из основных и относительно новых результатов настоящей работы является подтвержденный независимый и потенциально аддитивный эффект ингибиторов обновления костной ткани ОПГ и склеростина в развитии характерных для ХБП обусловленных кальцификацией сосудов ГЛЖ и изменений в аорте при низком и нормальном уровне иПТГ. Небольшой суммарный эффект двух маркеров костного метаболизма на сердце и сосуды позволяет предполагать, что как антианаболические, так и антикатаболические костные факторы могут «кооперироваться», увеличивая риск сосудистой кальцификации, несмотря на их перекрывающийся биологический эффект. Эта гипотеза дополнительно подтверждается корреляциями с использованием анализа Спирмена, которые ясно иллюстрируют участие уремии в повышении уровня ОПГ и склеростина, что, в свою очередь, приводит к кальцификации сосудов, а также тем, что среди всех представленных нами биомаркеров только высокий уровень ОПГ и повышенная концентрация склеростина прочно связаны с кальцификацией и поражением сердца и сосудов. В связи с этим представляется, что возможно предотвращение кальцификации сосудов через модуляцию одного или обоих исследуемых белков-ингибиторов костного обновления.

Заключение

Изменения в регуляции костно-минерального метаболизма, в котором участвуют белки-ингибиторы костного обновления ОПГ и склеростин, а также интерактивное взаимодействие между сосудистой и скелетной системами играют решающую роль в развитии поражений сердечно-сосудистой системы, обусловленных сосудистой кальцификацией при ХБП. Вопрос о том, будет ли ингибирование чрезмерных концентраций блокаторов костного метаболизма ОПГ и склеростина (например, с использованием антител к склеростину) защищать от сосудистой кальцификации и/или потери костной массы, необходимо дополнительно изучать в проспективных клинических исследованиях.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

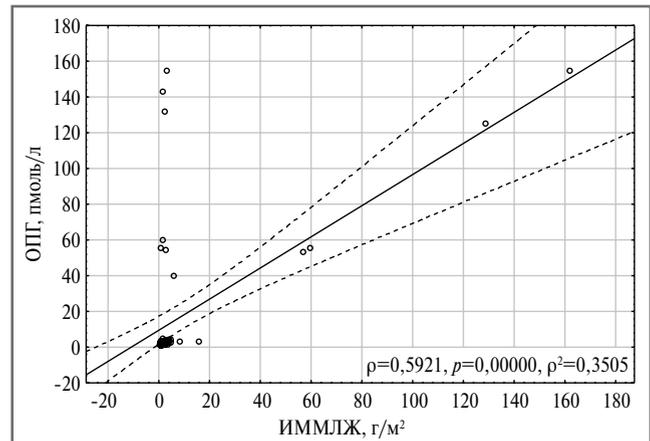


Рис. 1. Корреляции между уровнем ОПГ сыворотки крови и ИММЛЖ в группе пациентов в целом ($n=110$). Определена сильная прямая связь, нарастающая по мере роста концентрации ОПГ и величины ИММЛЖ (анализ по Спирмену).

Fig. 1. Correlation between serum osteoprotegerin (OPG) and LVMI in the patient group as a whole ($n=110$). A strong direct relationship was revealed that grows with an increase in the concentration of OPG and the value of LVMI (Spearman analysis).

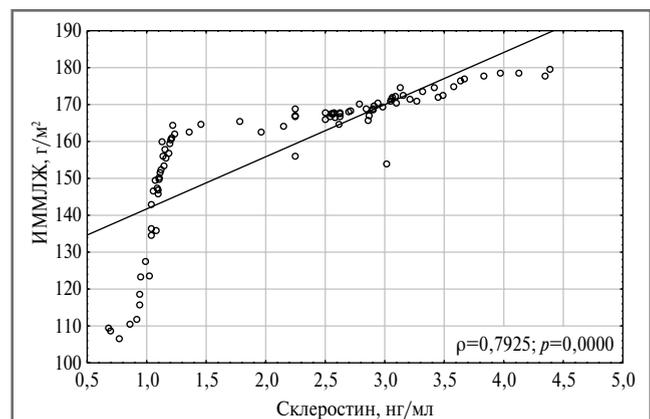


Рис. 2. Корреляции между уровнем склеростина и ИММЛЖ в группе пациентов в целом ($n=110$). Установленная прямая связь высокодоверительна, но менее выражена, чем зависимость между ОПГ и ИММЛЖ (анализ по Спирмену).

Fig. 2. Correlations between sclerostin level and LVMI in the patient group as a whole ($n=110$). The revealed direct relationship is highly reliable, but less pronounced than the dependence of OPG and LVMI (Spearman analysis).

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия» (протокол №7.7 от 30.11.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, Protocol No. 7.7, 30.11.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. All patients signed a written informed consent to participate in the study.

Список сокращений

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ДИ – доверительный интервал
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 иПТГ – интактный паратгормон
 ОПГ – остеопротегерин
 ОШ – отношение шансов
 ПТГ – паратгормон
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЩФ – щелочная фосфатаза
 CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) – формула для определения рСКФ
 Vps (peak systolic velocity) – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: An update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta*. 2020;508:221-27. DOI:10.1016/j.cca.2020.05.023
- Sieklucka B, Domaniewski T, Ziemska M, et al. Correlation between OPG/RANKL/RANK axis, vitamin D status, PTH and vascular calcification in the adenine-induced model of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl. 3):gfaa142.P0690. DOI:10.1093/ndt/gfaa142.P0690
- Rochette L, Meloux A, Rigal E, et al. The Role of Osteoprotegerin in Vascular Calcification and Bone Metabolism: The Basis for Developing New Therapeutics. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(3):239-51. DOI:10.1007/s00223-019-00573-6
- Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG, et al. NECOSAD Study Group. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):288-93. DOI:10.1093/ndt/gfu301
- Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):962-71. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.03.036
- Wu J, Li X, Gao F, et al. Osteoprotegerin SNP associations with coronary artery disease and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20202156. DOI:10.1042/BSR20202156
- Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Саламова Э.Э., и др. Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. *Нефрология*. 2017;21(5):28-35 [Dzgoeva FU, Sopoev MYu, Salamova EE, et al. Osteoprotegerin and RANKL: a role in the development of cardiovascular complications in patients with terminal stage of renal failure receiving hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(5):28-35 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-5-28-35
- Stavrinou E, Sarafidis PA, Koumaras C, et al. Increased Sclerostin, but Not Dickkopf-1 Protein, Is Associated with Elevated Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Subjects. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(4):679-89. DOI:10.1159/000501205
- Claes KJ, Viaene L, Heye S, et al. Sclerostin: another vascular calcification inhibitor? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3221-8. DOI:10.1210/jc.2013-1521
- Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):877-82. DOI:10.2215/CJN.06550810
- Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):819-23. DOI:10.2215/CJN.07670712
- Thambiah S, Roplekar R, Manghat P, et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(6):473-80. DOI:10.1007/s00223-012-9595-4

Статья поступила в редакцию/The article received: 18.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оценка нарушений гемостаза с использованием теста тромбодинамики у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом

А.С. Бернс^{✉1}, Е.Н. Советников², Н.В. Чеботарева¹, С.А. Бернс³, А.Д. Солонкина¹, С.В. Гуляев¹, В.В. Краева¹, С.В. Моисеев¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Нефротический синдром (НС) сопровождается риском развития тромботических осложнений вследствие гиперкоагуляции. Рутинные лабораторные тесты недостаточно чувствительны для обнаружения этих нарушений, в связи с чем актуально применение интегральных тестов коагуляции, в том числе теста тромбодинамики (ТТД) у больных с НС.

Цель. При помощи ТТД определить нарушения гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с НС.

Материалы и методы. В исследование включены 49 больных ХГН, средний возраст 37 лет, из них 25 (51%) женщин и 24 (49%) мужчины. Из всех обследованных пациентов 20 (40,8%) человек имели НС, у 29 (59,2%) НС отсутствовал. Процесс формирования сгустка оценивали с помощью ТТД.

Результаты. По результатам ТТД у 30% (6/20) больных с НС и у 13,7% (4/29) пациентов без НС отмечена гиперкоагуляция с изменениями показателей, выходящими за референсные значения. У больных с НС обнаружено увеличение плотности (D), скорости образования (V) и размера (CS) сгустка, в особенности при снижении содержания альбумина <25 г/л. Установлены обратные корреляции между концентрацией альбумина, креатинина и D, отражающие уровень гиперфибриногенемии, а также между V и интегральным показателем активации свертывания CS. Полученные результаты указывают преимущественно на активацию плазменного звена гемостаза по внутреннему пути свертывания. Однако корреляция показателя Tlag (время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы крови со вставкой-активатором) с уровнем холестерина сыворотки может свидетельствовать и об активации внешнего пути свертывания.

Заключение. У больных ХГН с НС отмечается активация плазменного звена гемостаза, о чем свидетельствует увеличение показателей V и CS через 30 мин, а также плотности образованного сгустка D.

Ключевые слова: нефротический синдром, тест тромбодинамики, нарушения свертывания крови, гипоальбуминемия

Для цитирования: Бернс А.С., Советников Е.Н., Чеботарева Н.В., Бернс С.А., Солонкина А.Д., Гуляев С.В., Краева В.В., Моисеев С.В. Оценка нарушений гемостаза с использованием теста тромбодинамики у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Терапевтический архив. 2022;94(6):738–742. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201558

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Бернс Ангелина Сергеевна** – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)929-08-92; e-mail: svberns@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6838-0754

✉**Angelina S. Berns.** E-mail: svberns@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6838-0754

Советников Егор Николаевич – студент ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-8057-7616

Egor N. Sovetnikov. ORCID: 0000-0001-8057-7616

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2128-8560

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Бернс Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и общей практики Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0003-1002-1895

Svetlana A. Berns. ORCID: 0000-0003-1002-1895

Солонкина Алена Дмитриевна – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0305-8251

Alena D. Solonkina. ORCID: 0000-0003-0305-8251

Гуляев Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6138-4333

Sergei V. Guliaev. ORCID: 0000-0001-6138-4333

Краева Валентина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2141-6411

Valentina V. Kraeva. ORCID: 0000-0003-2141-6411

Evaluation of hemostasis disorders using the thrombodynamic test in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome

Angelina S. Berns^{✉1}, Egor N. Sovetnikov², Natalia V. Chebotareva¹, Svetlana A. Berns³, Alena D. Solonkina¹, Sergei V. Guliaev¹, Valentina V. Kraeva¹, Sergey V. Moiseev¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. Nephrotic syndrome (NS) is accompanied by a risk of thrombotic complications due to hypercoagulability. Routine laboratory tests are not sensitive enough to detect these disorders, and therefore the use of integral coagulation tests, including a new thrombodynamic test (TT) in patients with NS, is of high relevance.

Aim. Using a TT to determine hemostasis disorders in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) with NS.

Materials and methods. The study included 49 patients with CGN, mean age 37 years, of which 25 (51%) women and 24 (49%) men. Of all the examined patients, 20 (40.8%) of people had NS, 29 (59.2%) had no NS. The process of clot formation was assessed by TT.

Results. According to TT, 30% (6/20) of patients with NS and 13.7% (4/29) of patients without NS have hypercoagulation with changes in parameters that go beyond the reference values. In patients with NS, an increase in clot density (D), clot formation rate (V) and clot size (CS) was found, especially when albumin decreased below 25 g/l. Negative correlations were found between the levels of albumin, creatinine and clot density (D), which reflects the level of hyperfibrinogenemia, the rate of clot formation (V) and the integral index of coagulation (CS). The results indicate mainly the activation of the plasma hemostasis due to the internal coagulation pathway. However, the correlation of Tlag (delay time for the onset of clot formation after contact of blood plasma with the insert-activator) with serum cholesterol levels may also indicate activation of the extrinsic coagulation pathway.

Conclusion. In CGN patients with NS, activation of the plasma hemostasis is noted, as evidenced by an increase in the rate of formation (V) and size of the clot (CS) after 30 minutes, as well as the density of the formed clot (D).

Keywords: nephrotic syndrome, blood coagulation disorders, thrombodynamics, hypoalbuminemia

For citation: Berns AS, Sovetnikov EN, Chebotareva NV, Berns SA, Solonkina AD, Guliaev SV, Kraeva VV, Moiseev SV. Evaluation of hemostasis disorders using the thrombodynamic test in patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(6):738–742. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201558

Введение

Нефротический синдром (НС) – состояние, сопровождающееся гиперкоагуляцией и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, которые возникают, по данным различных авторов, в 20–52% случаев [1–5]. У пациентов с НС в 2 раза чаще регистрируют венозные тромбозы, однако и риск возникновения артериальных тромбозов у них также выше, чем в популяции в целом [6–8]. Среди механизмов гиперкоагуляции при НС на первый план выступает потеря с мочой низкомолекулярных факторов (антитромбина III, протеина С, протеина S) и увеличение содержания в крови высокомолекулярных прокоагулянтных молекул (фибриногена, фактора V и фактора VIII), что сопровождается активацией плазменного звена гемостаза. С другой стороны, при НС установлено также повышение агрегационной функции тромбоцитов и подавление процессов фибринолиза, что способствует значительному увеличению прокоагулянтного потенциала у этой категории больных [9]. Современные методы диагностики нарушений свертывания крови несовершенны, что снижает возможности клиницистов всесторонне проанализировать систему свертывания крови и предположить вероятность возникновения тромбозов или иных нарушений свертывания крови. Стандартные рутинные лабораторные тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПТВ), имеют недостаточно высокую чувствительность и специфичность для диагностики ряда нарушений системы гемостаза [10, 11]. Эти параметры могут оставаться в пределах нормы у больных с НС, однако при

этом у пациента сохраняется риск развития тромботических осложнений [12]. По-видимому, в группе больных с НС необходима комплексная оценка системы гемостаза с использованием интегральных тестов, позволяющих в совокупности оценивать различные звенья свертывания крови. Интегральные тесты оценки гемостаза могут стать альтернативой стандартным тестам для определения гиперкоагуляции у больных с НС. Одним из таких методов является тест тромбодинамки (ТТД) – новый глобальный коагуляционный тест, который чувствителен к состояниям гипо- и гиперкоагуляции [13].

Цель исследования – охарактеризовать нарушения в системе гемостаза у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с НС при помощи ТТД.

Материалы и методы

Участники исследования

В исследование включены 49 больных ХГН в возрасте от 18 лет, находившихся на лечении в отделении нефрологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Средний возраст пациентов составил 37 лет, из них 25 (51%) человек – женщины, 24 (49%) – мужчины. Среди пациентов 20 (40,8%) человек имели НС, у 29 (59,2%) НС отсутствовал. Поскольку гипоальбуминемия является определяющим фактором в развитии гиперкоагуляции у больных с НС, по уровню альбумина пациентов разделили на 2 группы: с альбумином сыворотки >25 и <25 г/л. В качестве контрольной группы использована выборка из 9 здоровых людей.

Информация об авторах / Information about the authors

Моисеев Сергей Валентинович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7232-4640

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

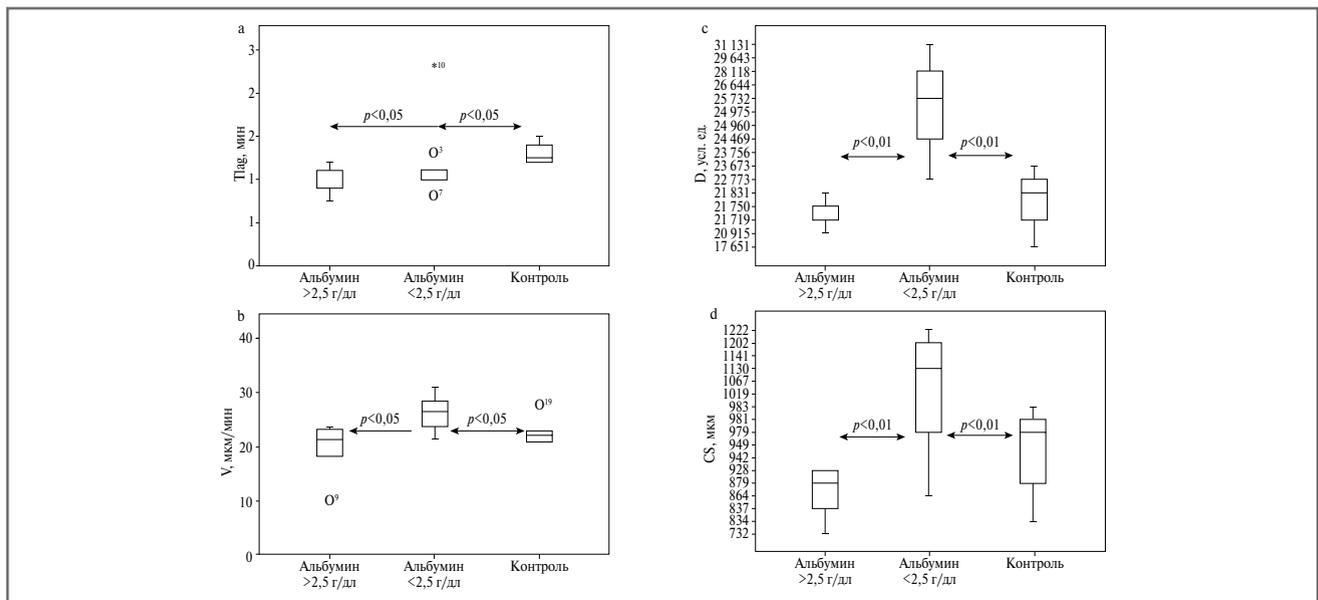


Рис. 1. Tlag, V, D, CS-параметры у пациентов с ХГН по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

Fig. 1. Tlag, V, D, CS-parameters in patients with chronic glomerulonephritis compared with healthy controls.

Методы оценки целевых показателей

Из рутинных лабораторных параметров оценивали уровень суточной протеинурии, альбумина, креатинина сыворотки крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula), концентрацию холестерина, число тромбоцитов, содержание фибриногена, показатели АЧТВ и ПТВ.

С целью контроля состояния плазменного гемостаза использовали метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования сгустка от стенки сосуда вглубь плазмы крови) с применением системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» («ГемаКор», Россия).

Для анализа доступны следующие параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка.

- Tlag (мин) – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы крови со вставкой-активатором. Характеризует фазу инициации свертывания, зависит от состояния факторов внешнего пути свертывания. Его укорочение свидетельствует о гиперкоагуляции, удлинение – о гипокоагуляции.
- V (мкм/мин) – средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15–25 мин после начала роста. Увеличение говорит о гиперкоагуляции, уменьшение – о гипокоагуляции.
- Vst (мкм/мин) – стационарная скорость роста сгустка – это дополнительный параметр, отражающий среднюю скорость роста сгустка, рассчитанный в интервале 15–25 мин после начала роста сгустка. В случае полного отсутствия спонтанных сгустков параметры Vst и V совпадают.
- CS (мкм) – размер фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы крови со вставкой-активатором. Является общей интегральной характеристикой работы плазменного звена свертывания. Увеличение размера свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции.
- D (усл. ед.) – плотность сгустка. Измеряется как оптический показатель, равный интенсивности рассеяния света фибриновым сгустком. Показатель пропорцио-

нален плотности фибриновой сети. Зависит от концентрации фибриногена в совокупности с активностью фактора свертывания XIII. Увеличение свидетельствует о повышенной концентрации фибриногена [14].

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), № протокола 30-20 от 21.10.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v. 23 (США). Учитывая распределение параметров, отличное от нормального, применяли непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена – ρ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По итогам ТГД у 30% (6/20) больных с НС и у 13,7% (4/29) человек без НС зафиксирована гиперкоагуляция с изменениями показателей, выходящими за рамки референсных значений. У пациентов с ХГН время инициации коагуляции Tlag было короче, чем у здоровых лиц, однако разницы по показателю Tlag у больных с альбумином сыворотки >25 и <25 г/л не выявлено (рис. 1, а). Скорость образования сгустка (V) оказалась статистически значимо выше у больных с НС и гипоальбуминемией <25 г/л, чем у пациентов с более высоким альбумином и здоровых индивидумов (рис. 1, б). У пациентов с НС и гипоальбуминемией <25 г/л размер параметра D выше, чем у пациентов без НС и у здоровых лиц (рис. 1, в). Это свидетельствует о более высоком уровне фибриногена и тенденции к формированию более плотного сгустка. Кроме того, интегральный показатель активации плазменного звена гемостаза CS также

Таблица 1. Связь параметров ТТД с лабораторными показателями НС**Table 1. Relationship of thrombodynamic test parameters with laboratory indicators of nephrotic syndrome**

Показатели		Альбумин	Креатинин	рСКФ	Суточная протеинурия	Холестерин
Тlag, мин	ρ	0,21	-0,174	-0,106	0,064	-0,780
	p	0,201	0,245	0,333	0,404	0,034
V, мкм/мин	ρ	-0,118	0,585	-0,25	-0,087	0,754
	p	0,32	0,005	0,151	0,37	0,042
D, усл. ед	ρ	0,108	0,108	-0,112	-0,172	0,762
	p	0,335	0,335	0,324	0,254	0,039
CS, мкм	ρ	-0,381	0,647	-0,343	0,17	0,758
	p	0,041	0,005	0,047	0,281	0,041

оказался выше у больных с НС по сравнению с пациентами без НС и лицами контрольной группы (рис. 1, д).

Образование спонтанных сгустков отмечено у 1 пациента с НС с мембранозной нефропатией. Установлена обратная корреляция между Тlag и концентрацией холестерина сыворотки крови: чем выше содержание холестерина, тем быстрее начинает формироваться фибриновый сгусток. Также обнаружены корреляции уровня холестерина с показателями V, D и CS. Концентрация альбумина и рСКФ обратно коррелируют с CS (табл. 1).

Показатели плотности сгустка D, CS, V по данным ТТД у больных различными морфологическими формами ХГН значимо не различались. Инициальная скорость образования сгустка имела тенденцию к повышению у больных с мембранозной нефропатией, хотя разница не была достоверной.

Обсуждение

Мы применили ТТД для оценки нарушений гемостаза у больных ХГН. Тест пространственной тромбодинамики обладает высокой чувствительностью, сравнимой с тестом генерации тромбина, и воспроизводимостью, сравнимой с АЧТВ [15, 16].

Согласно ТТД были обнаружены отклонения, свидетельствующие об активации плазменного звена гемостаза у больных с НС: увеличение плотности сгустка (D), скорости образования сгустка (V) и размера сгустка (CS) через 30 мин поле инициации коагуляции, особенно при снижении содержания альбумина <25 г/л. В нашем исследовании пациенты с НС и гипоальбуминемией <25 г/л имели повышенное значение показателя V, причем показатель времени задержки роста сгустка Тlag значимо не различался. В проведенных ранее исследованиях повышенное значение V расценивали как предиктор гиперкоагуляционного состояния плазмы [17].

Отмечены прямые корреляции между показателями тромбодинамики и биохимическими показателями тяжести НС и почечной дисфункции. Так, например, выявлены обратные корреляции между уровнем альбумина, креатинина и показателями V и CS, а также параметром D, что отражает уровень гиперфибриногенемии.

Связь гипоальбуминемии с гиперкоагуляцией и риском развития тромбозов при ХГН подтверждена и в других исследованиях. Например, риск тромбозов повышается при снижении концентрации сывороточного альбумина <2,5 г/дл [18].

Мы установили корреляционную связь креатинина и рСКФ с показателями гиперкоагуляции. Это согласуется с данными литературы, которые также демонстрируют, что дополнительным фактором риска тромботических ос-

ложений является почечная дисфункция в общей группе больных с хронической болезнью почек [19, 20].

Мы зарегистрировали укорочение времени Тlag и его связь с уровнем холестерина сыворотки крови, что не исключает возможного влияния гиперхолестеринемии на активацию гемостаза по внешнему пути через увеличение выработки тканевого фактора. В частности, в работе А. Owens и соавт. (2012 г.) показана ассоциация гиперлипидемии и гиперкоагуляции при НС, при этом терапия статинами сопровождалась снижением риска развития венозных тромбозов. Полагают, что окисленные липопротеиды низкой плотности, связываясь с рецепторами CD36 на поверхности моноцитов, приводят к отщеплению тканевого фактора в циркуляцию и активируют внешний путь свертывания [21].

Группой М. Huang и соавт. (2015 г.) у пациентов с НС проведена оценка параметров гемостаза с помощью тромбозографии, еще одного интегрального метода оценки гемостаза. Наиболее значимые нарушения гемостаза по сравнению со здоровыми лицами отмечены у больных с мембранозной нефропатией, в меньшей степени они проявлялись при болезни минимальных изменений [22]. Мы, в свою очередь, не отметили значимых различий в показателях тромбодинамики у больных с различными морфологическими формами нефрита. Наиболее важное значение имела выраженность НС и уровень альбумина сыворотки крови.

Заключение

По результатам ТТД у 30% больных ХГН с НС имеются нарушения плазменного звена гемостаза с развитием выраженной гиперкоагуляции. НС у пациентов с ХГН сопровождается увеличением плотности D, скорости образования V и размера CS фибринового сгустка через 30 мин после контакта плазмы крови с активатором по сравнению с группой без НС. Интегральный показатель тромбодинамики CS статистически значимо коррелирует с концентрацией альбумина, креатинина сыворотки крови и значением рСКФ, отражая вклад выраженности НС и степени нарушения функции почек в нарушения гемостаза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ

ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №30-20 от 21.10.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol No. 30-20 of 21.10.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 НС – нефротический синдром
 ПТВ – протромбиновое время
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
 ТТД – тест тромбодинамики
 ХГН – хронический гломерулонефрит

Плаг – время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы крови со вставкой-активатором
 D – плотность сгустка
 V – скорость образования сгустка
 CS – размер сгустка

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: Is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron*. 1993;63(3):249-54. DOI:10.1159/000187205
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(17):1202-11. DOI:10.1056/NEJM199804233381707
- Schlegel N. Thromboembolic risks and complications in nephrotic children. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(3):271-80. DOI:10.1055/s-2007-996100
- Llach F, Koffler A, Finck E, Massry SG. On the incidence of renal vein thrombosis in the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med*. 1977;137:333-6.
- Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006;118(3):397-407. DOI:10.1016/j.thromres.2005.03.030
- Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, et al. High Absolute Risks and Predictors of Venous and Arterial Thromboembolic Events in Patients With Nephrotic Syndrome: Results From a Large Retrospective Cohort Study. *Circulation*. 2008;117(2):224-30. DOI:10.1161/Circulationaha.107.716951
- Zhang LJ, Zang Z, Li SJ, et al. Pulmonary Embolism and Renal Vein Thrombosis in Patients With Nephrotic Syndrome: Prospective Evaluation of Prevalence and Risk Factors With CT. *Radiology*. 2014;273(3):897-906. DOI:10.1148/radiol.14140121
- Fahal IH, McClelland P, Hay CR, Bell JM. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J*. 1994;70(830):905-9. DOI:10.1136/pgmj.70.830.905
- Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006;118(3):397-407. DOI:10.1016/j.thromres.2005.03.030
- Curry ANG, Pierce JMT. Conventional and near-patient tests of coagulation. Continuing Education in Anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2007;7(2):45-50. DOI:10.1093/BJACEACCP/MKM002
- Yalcinkaya F, Tomer N, Gorgani AN, et al. Haemostatic parameters in childhood nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol*. 1995;27(5):643-7. DOI:10.1007/BF02564753
- Pantelev MA, Hemker HC. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: Promises, successes, problems and prospects. *Thromb J*. 2015;13(1):1-4. DOI:10.1186/s12959-014-0032-y
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282-91. DOI:10.1016/j.talanta.2017.12.055
- Fadeeva OA, Pantelev MA, Karamzin SS, et al. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates in vitro blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochemistry (Moscow)*. 2010;75:734-43. DOI:10.1134/s0006297910060088
- Koltsova EM, Balandina AN, Grischuk KI, et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med*. 2018;46:251-60. DOI:10.1515/jpm-2016-0333
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics – a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199900. DOI:10.1371/journal.pone.0199900
- Паршина С.С. Глобальный тест тромбодинамики в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6(8):1437-8 [Parshina SS. Global thrombodynamics test in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular pathology. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016;6(8):1437-8 (in Russian)].
- Gyاملani G, Miklos Z, Molnar MZ, et al. Association of serum albumin level and venous thromboembolic events in a large cohort of patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):157-64. DOI:10.1093/ndt/gfw227
- Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1584-90.
- Singh J, Khadka S, Solanki D, et al. Pulmonary embolism in chronic kidney disease and end-stage renal disease hospitalizations: Trends, outcomes, and predictors of mortality in the United States. *SAGE Open Med*. 2021;3(9). DOI:10.1177/20503121211022996
- Owens AP 3rd, Passam FH, Antoniak S, et al. Monocyte tissue factor-dependent activation of coagulation in hypercholesterolemic mice and monkeys is inhibited by simvastatin. *J Clin Invest*. 2012;122(2):558-68. DOI:10.1172/JCI58969
- Huang MJ, Wei RB, Wang ZC, et al. Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography. *Thromb Res*. 2015;136(3):663-8.



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022



Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19

А.А. Шепалина^{✉1}, Н.В. Чеботарева¹, А.А. Китбальян^{1,2}, П.П. Потапов^{1,2}, А.А. Нартова¹, Л.А. Акулкина¹, М.Ю. Бровко¹, В.И. Шоломова¹, С.В. Моисеев^{1,2}

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить частоту и факторы риска развития острого почечного повреждения (ОПП) у пациентов с COVID-19 в российской когорте больных.

Материалы и методы. В исследование включены 315 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, которые находились на стационарном лечении в период с октября 2020 по февраль 2021 г. Диагноз установлен на основании положительного результата полимеразной цепной реакции мазка из рото- и носоглотки на SARS-CoV-2 и/или типичной рентгенологической картины по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

Результаты. ОПП осложнило течение основного заболевания у 92 (29,21%) из 315 пациентов. Независимыми факторами риска развития ОПП стали женский пол, наличие хронической болезни почек и максимальный уровень С-реактивного белка за время госпитализации. В общей группе пациентов умер 41 (13%) человек, в группе ОПП – 32 (34,8%) пациента. Отношение рисков смерти (hazard ratio) для пациентов с ОПП по сравнению с лицами с отсутствием ОПП составило 4,065 (95% доверительный интервал 2,154–7,671), $p < 0,001$. Факторами риска наступления смерти среди пациентов с ОПП в многофакторной регрессии Кокса оказались потребность в оксигенотерапии, максимальный уровень креатинина и глюкозы сыворотки крови.

Заключение. ОПП в 29% случаев осложнило течение коронавирусной инфекции COVID-19. Независимыми факторами риска развития ОПП у больных COVID-19 являются наличие хронической болезни почек, декомпенсация сердечной недостаточности и максимальный подъем концентрации С-реактивного белка в ходе госпитализации.

Ключевые слова: COVID-19, острое почечное повреждение, факторы риска

Для цитирования: Шепалина А.А., Чеботарева Н.В., Китбальян А.А., Потапов П.П., Нартова А.А., Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., Моисеев С.В. Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(6):743–747. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201568

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Шепалина Анастасия Александровна** – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(989)836-21-31; e-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1826-0519

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-нефролог Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2128-8560

Китбальян Арам Александрович – врач-пульмонолог Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-0546-988X

Потапов Павел Петрович – врач-пульмонолог Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-4366-2832

Нартова Анна Андреевна – студентка Международной школы «Медицина будущего» (ЦИОП) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0657-4446

Акулкина Лариса Анатольевна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-пульмонолог Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4307-8882

[✉]**Anastasia A. Shchepalina.** E-mail: anastasia.schepalina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1826-0519

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Aram A. Kitbalian. ORCID: 0000-0003-0546-988X

Pavel P. Potapov. ORCID: 0000-0003-4366-2832

Anna A. Nartova. ORCID: 0000-0003-0657-4446

Larisa A. Akulkina. ORCID: 0000-0002-4307-8882

Risk factors of kidney injury in patients with COVID-19

Anastasia A. Shchepalina^{✉1}, Natalia V. Chebotareva¹, Aram A. Kitbalian^{1,2}, Pavel P. Potapov^{1,2}, Anna A. Nartova¹, Larisa A. Akulkina¹, Mikhail Yu. Brovko¹, Victoria I. Sholomova¹, Sergey V. Moiseev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the incidence and risk factors of acute kidney injury (AKI) in Russian cohort of patients with COVID-19.

Materials and methods. We included 315 patients, who were hospitalized with COVID-19 from October 2020 till February 2021. The diagnosis was established on the basis of the positive SARS-CoV-2 swab test and/or typical radiologic findings on CT scans.

Results. AKI complicated the clinical course in 92 (29.21%) cases. The independent risk factors of AKI were female sex, underline chronic kidney disease and the highest level of C-reactive protein during hospitalization. In the general group of patients were 41 (13%) lethal cases, in the group with AKI – 32 (34.8%). Compared with those without AKI, patients with AKI had 4.065 (95% confidence interval 2.154 to 7.671) times the odds of death. Respiratory support, the highest serum creatinine and glucose levels appeared to be the risk factors of death among patients with AKI in the multivariable Cox regression.

Conclusion. The clinical course of COVID-19 was complicated by AKI in 29% cases. The independent risk factors of AKI in patients with COVID-19 are underline chronic kidney disease, circulatory disorder and the highest level of C-reactive protein during hospitalization.

Keywords: COVID-19, acute kidney injury, risk factors

For citation: Shchepalina AA, Chebotareva NV, Kitbalian AA, Potapov PP, Nartova AA, Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, Moiseev SV. Risk factors of kidney injury in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(6):743–747.

DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201568

Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию, вызванную новым коронавирусом SARS-CoV-2, инфицирование которым сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома и выраженной дыхательной недостаточностью [1]. Клеточным рецептором для SARS-CoV-2 служит ангиотензинпревращающий фермент-2 – металлопротеиназа, которая экспрессируется во многих органах и тканях человеческого организма. Однако наиболее высокая экспрессия этого фермента обнаружена в ткани легких и почек [2, 3].

Одним из осложнений коронавирусной инфекции является острое почечное повреждение (ОПП), которое также определяет прогноз заболевания. Частота возникновения ОПП у больных COVID-19, по данным нескольких исследований, различна и варьирует в широких пределах: от 0,5 до 37% [4–7]. По результатам крупного метаанализа, в который включили данные 49 692 пациентов с COVID-19 со всего мира, ОПП идентифицировано у 5249 (10,6%) человек, из

них 940 (17,91%) пациентов потребовали проведения продолженной заместительной почечной терапии, а 1403 (26,73%) случая завершили летальным исходом. Возраст старше 60 лет и тяжелое течение COVID-19 стали независимыми факторами риска развития ОПП [8]. В другом исследовании ОПП обнаружили у 36,6% госпитализированных больных, причем большая часть (89,7%) пациентов, развивших ОПП, пришла на тех, кто находился на искусственной (инвазивной) вентиляции легких (ИВЛ). В исследовании В. Diao и соавт. частота возникновения ОПП оказалась примерно такой же, как у J. Hirsh и соавт., и составила 27%. При этом ОПП чаще развивалось у пожилых коморбидных пациентов. Наиболее значимыми для развития ОПП сопутствующими заболеваниями стали сердечная недостаточность и артериальная гипертензия (АГ) [4, 5].

Цель исследования – определить частоту и факторы риска развития ОПП у пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар в период с октября 2020 по февраль 2021 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Бровко Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-пульмонолог, зам. глав. врача по медицинской части Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0023-2701

Шоломова Виктория Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, зав. отд.-нием пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8785-7968

Моисеев Сергей Валентинович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7232-4640

Mikhail Yu. Brovko. ORCID: 0000-0003-0023-2701

Victoria I. Sholomova. ORCID: 0000-0002-8785-7968

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Материалы и методы

Участники исследования

В исследование включены 315 больных COVID-19, госпитализированных в Клинику ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с октября 2020 по февраль 2021 г. Диагноз COVID-19 установлен на основании положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из рото- и носоглотки на SARS-CoV-2 и/или типичной рентгенологической картины по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Мазок из рото- и носоглотки и КТ легких выполняли всем пациентам при поступлении с последующей количественной оценкой легочного повреждения.

Методы оценки целевых показателей

При поступлении оценивали пол, возраст, сопутствующие заболевания (АГ, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность – ХСН – и ее функциональный класс, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, гемобластозы, солидные злокачественные новообразования, сахарный диабет – СД, хроническая болезнь почек – ХБП) и лабораторные показатели [гемоглобин, уровень С-реактивного белка – СРБ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, ферритина, креатинина, электролитов (натрий, калий), D-димер, фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение]. Также устанавливали максимальные значения СРБ, ЛДГ, креатинина, D-димера, ферритина.

Общий анализ мочи выполнен 154 пациентам при помощи метода «сухой химии» с бромфеноловым синим.

ОПП диагностировали в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes): при повышении уровня креатинина в сыворотке $\geq 26,4$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) в течение 48 ч, или увеличении концентрации сывороточного креатинина $>1,5$ раза от исходного уровня в течение предыдущих 7 дней, или при объеме мочи $<0,5$ мл/кг в час в течение >6 ч. Распределение ОПП по стадиям осуществляли согласно критериям KDIGO 2012 г. [9].

Степень вовлечения легочной паренхимы по данным КТ ОГК оценивали согласно эмпирической визуальной шкале: КТ-стадия 1 – до 25%, КТ-стадия 2 – 25–50%, КТ-стадия 3 – 50–75%, КТ-стадия 4 – поражение $>75\%$ легочной паренхимы.

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №22-21 от 09.12.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха для непрерывных переменных с распределением, отличным от нормального. Для анализа различий между группами применяли U-критерий Манна–Уитни.

Для оценки факторов риска развития ОПП использовали модель логистической регрессии, в которую включили пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), максимальные уровни ЛДГ и СРБ, наличие или отсутствие СД, ХБП, ХСН и АГ, вид респираторной поддержки (отсутствует, ингаляция увлажненного кислорода через назальные канюли,

Таблица 1. Отношения рисков (ОР) развития ОПП в многофакторной регрессионной модели

Table 1. Risk ratios for the development of acute kidney injury in a multivariate regression model

Фактор	ОР [95% ДИ]	p
Женский пол	7,103 [1,237–4,035]	0,008
ХСН	4,823 [1,137–9,639]	0,028
ХБП	6,926 [1,254–4,709]	0,008
Антибактериальная терапия	11,139 [1,573–5,708]	0,001
Максимальный уровень СРБ	7,687 [1,002–1,010]	0,006

Примечание. Здесь и в табл. 2: полужирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

неинвазивная вентиляция легких – НИВЛ, ИВЛ). Факторы риска смерти среди больных с ОПП анализировали при помощи многофакторной регрессии Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Медиана возраста обследованных больных в общей группе пациентов составила 73 (63–81) года, соотношение женщины/мужчины – 1:1,28 (177 женщин и 138 мужчин). Более 2/3 (71,1%) больных страдали АГ, около 1/4 (23,8%) имели СД 2-го типа. У 128 (40,63%) пациентов зарегистрировано ожирение, а медиана ИМТ в группе составила 28,44 (25,4–31,82) кг/м². Кроме того, 88 (27,9%) человек имели диагноз ХБП. Положительный результат ПЦР на SARS-CoV-2 получен у 268 (85,1%) пациентов. По данным КТ ОГК 42,9% больных развили III–IV стадию вирусной пневмонии в ходе госпитализации; 47,9% пациентов получали оксигенотерапию, в том числе 1,3% – НИВЛ, 7,6% – ИВЛ.

Частота и степень тяжести ОПП

Частота развития ОПП в нашей группе больных составила 29,21%, заместительная почечная терапия не потребовалась ни одному пациенту. Доля пациентов с ОПП I, II и III стадий составила 80,43, 14,13 и 5,43% соответственно. Статистически значимо более высокая частота ОПП – у 30 (88,24%) из 34 больных – отмечена у пациентов, потребовавших лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

По данным логистического регрессионного анализа независимыми факторами риска развития ОПП стали женский пол, наличие ХБП в анамнезе и максимальные значения СРБ во время госпитализации (**табл. 1**).

При рассмотрении группы больных с исходно нормальной функцией почек, у которых почечное повреждение развивалось во время госпитализации, риск ОПП повышался в 2,22 (1,451–3,408) раза ($p < 0,001$) при прогрессировании дыхательной недостаточности с необходимостью проведения НИВЛ и ИВЛ.

Данные ROC-анализа

При построении ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic – ROC) для неблагоприятных прогностических биомаркеров ОПП наибольшая площадь под кривой (Area Under the Curve – AUC) 0,701 (95% доверительный интервал – ДИ 0,559–0,843) с чувствительностью 70% и специфичностью 76% зафиксирована для показателя СРБ >125 мг/л. Высокий показатель AUC отмечен также и для других мар-

Таблица 2. Регрессия Кокса в общей группе пациентов
Table 2. Cox Regression in the general group of patients

Фактор	ОШ [95% ДИ]	<i>p</i>
Женский пол	0,573 [0,12–2,729]	0,484
Возраст	1,028 [0,964–1,097]	0,398
ИМТ	0,983 [0,858–1,125]	0,803
СД	0,876 [0,213–3,602]	0,854
АГ	0,678 [0,111–0,4,129]	0,673
Худшая респираторная поддержка	4,252 [1,966–9,198]	0,000
Минимальное число тромбоцитов	1,001 [0,993–1,009]	0,875
Минимальное число лимфоцитов	0,974 [0,096–9,917]	0,982
Максимальный уровень глюкозы	1,003 [0,852–1,181]	0,972
Максимальный уровень креатинина	1,008 [1–1,015]	0,050
Максимальный уровень СРБ	1,002 [0,992–1,013]	0,690
Максимальная активность ЛДГ	1,000 [0,999–1,001]	0,650
Терапия генно-инженерными биологическими препаратами	0,291 [0,081–1,049]	0,059
Терапия глюкокортикостероидами	0,495 [0,01–23,632]	0,722

керов воспаления. Так, AUC для ферритина составила 0,696 (95% ДИ 0,554–0,838), точка «разделения» (cut-off) соответствовала значению 613,55 мкг/л с чувствительностью 76,7% и специфичностью 64%. Активности ЛДГ сыворотки крови >985,5 Ед/л с чувствительностью 60% и специфичностью 72% соответствовала AUC 0,671 [95% ДИ 0,527–0,816].

Показатели смертности у больных COVID-19 с ОПП

В общей группе пациентов за время госпитализации умер 41 (13%) больной, из них в группе ОПП – 32 (34,8%) человека. Отношение рисков смерти (hazard ratio) для пациентов с ОПП по сравнению с пациентами без ОПП составило 4,065 (95% ДИ 2,154–7,671). Факторами риска наступления смерти больных с COVID-19 в многофакторной регрессии Кокса оказались развитие дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения оксигенотерапии, в том числе НИВЛ и ИВЛ, а также максимальный уровень сывороточного креатинина во время госпитализации (табл. 2). Помимо этих факторов в группе ОПП на показатель смертности также влияло повышение концентрации глюкозы сыворотки крови.

Обсуждение

В нашей группе больных COVID-19, госпитализированных в период 2-й волны инфекции, ОПП зарегистрировано у 29% человек, что сопоставимо с его частотой во время 1-го эпизода инфекции [10]. Однако следует отметить, что в настоящее исследование включены больные со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания, при этом почти 1/2 из них нуждались в оксигенотерапии. Между тем мы не наблюдали значимого нарастания числа случа-

ев ОПП, что, возможно, связано с внедрением иммуносупрессивной терапии, однако это предположение требует дальнейшего подтверждения.

По данным нашего исследования риск ОПП в 2,4 раза увеличивает диагноз ХБП. Кроме того, тяжелые формы ХСН с декомпенсацией кровообращения также оказались ассоциированы с ОПП и увеличивали его риск в 3,0 раза. Влияние коморбидности на развитие ОПП отмечено в работах S. Richardson и соавт. и M. Sullivan и соавт. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с ОПП, являются АГ, СД и наличие ХБП [11, 12]. Кроме того, исходное нарушение внутрисердечной гемодинамики у этой категории больных и декомпенсация сердечной недостаточности при тяжелой инфекции служат факторами риска развития кардиоренального синдрома и острого ухудшения почечной функции [13].

Среди патогенетических механизмов почечного повреждения при COVID-19 обсуждается вклад нескольких факторов, в том числе прямое цитопатическое воздействие вируса на почечный эпителий и опосредованное влияние за счет гиперактивации воспалительного ответа, развития коагулопатии, а также системной гипоксии.

До настоящего времени в литературе высказываются противоположные точки зрения на возможность присутствия частиц вируса в почечной ткани больных COVID-19. Так, в части исследований вирусоподобные частицы обнаруживали в подоцитах, канальцевом эпителии и эндотелии [14]. Однако в других работах SARS-CoV-2 в почечной ткани методами ПЦР, гибридизации *in situ*, иммуноокрашивания идентифицировать не удалось [15].

Помимо предполагаемого цитопатического воздействия SARS-CoV-2 может индуцировать почечное повреждение опосредованно – циркулирующими системными и локальными цитокинами, которые продуцируются клетками иммунной системы, в том числе инфильтрирующими интерстиций [16]. Повышение маркеров острой фазы воспаления (СРБ, ферритина, ЛДГ) в нашем исследовании имело высокий показатель площади под кривой в прогнозировании ОПП, при этом максимальный уровень СРБ имел независимое значение при проведении логистического регрессионного анализа, что указывает на роль системного воспаления в почечном повреждении, главным образом в отношении канальцевого эпителия почечной ткани.

Эндотелиальную дисфункцию и коагулопатию, ассоциированную с иммунотромбозом за счет активации системы комплемента, обсуждают в контексте патогенеза почечного повреждения при COVID-19. Так, влияя на лектиновый путь активации комплемента, SARS-CoV-2 может играть роль в развитии тромботической микроангиопатии в почках. Это показано в работе Y. Zhou и соавт., где у пациентов с SARS-CoV-2 описано отложение депозитов C5b-9, C4d и лектина в сосудах почек и легких [17]. При повреждении почечного эпителия в зону воспаления помимо макрофагов мигрируют нейтрофилы. В дальнейшем происходит процесс NETosis – выброс нейтрофилами в межклеточное пространство ферментов и нитей ДНК, что приводит к активации внутреннего пути свертывания крови и тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла [18].

Помимо вышеперечисленных факторов обсуждается вклад в нарушение функции почек системной гипоксии, рабдомиолиза и других факторов. Гипоксическое повреждение, по-видимому, имеет большое значение в развитии почечного повреждения. В нашем исследовании развитие и нарастание ОПП во время госпитализации было связано в первую очередь с дыхательной недостаточностью.

стью и потребностью в кислородотерапии. Необходимость в респираторной поддержке, так же как и минимальные значения скорости клубочковой фильтрации, являлись факторами риска наступления смерти в группе пациентов с ОПП. По всей вероятности, ОПП может являться признаком полиорганной недостаточности у больных с тяжелым течением COVID-19, с одной стороны, и усугублять тяжесть их состояния, с другой. Похожие данные получены в работах J. Hirsch [4] и J. van den Akker [19] и соавт.

В литературе описаны случаи рабдомиолиза у больных COVID-19 [20], хотя по нашим данным ведущего значения в развитии почечного повреждения этот фактор не имеет. Мы не обнаружили достоверной связи ОПП с показателями креатинфосфокиназы на момент госпитализации и при нарастании в динамике во время нахождения в стационаре.

Заключение

ОПП – это одно из тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. У пациентов с COVID-19 и ОПП риск летального исхода в 1,5 раза выше, чем у больных с сохранной функцией почек. Факторами риска развития ОПП являются сопутствующая ХБП, декомпенсация сердечной недостаточности и повышение концентрации СРБ > 125 мг/л. Факторами риска прогрессирования ОПП и летального исхода в этой группе больных служат потребность в вентиляции легких, максимальный уровень сывороточного креатинина и недостаточная коррекция гипергликемии.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактагидрогеназа
НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
ОГК – органы грудной клетки

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 22-21 от 09.12.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol No. 22-21 of 09.12.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

ОПП – острое почечное повреждение
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54. DOI:10.1038/s41579-020-00459-7
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-4. DOI:10.1038/nature02145
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-18. DOI:10.1016/j.kint.2020.05.006
- Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506. DOI:10.1038/s41467-021-22781-1
- Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients. *medRxiv.* 2020. DOI:10.1101/2020.02.08.20021212
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
- Lin L, Wang X, Ren J, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(11):e042573. DOI:10.1136/bmjopen-2020-042573
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int, Suppl.* 2012;2(1):1-138. Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>. Accessed: 10.06.2022.
- Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360.* 2020;1(7):614-22. DOI:10.34067/KID.0002652020
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA.* 2020;323(20):2098.
- Sullivan MK, Lees JS, Drake TM, et al. Acute kidney injury in patients hospitalised with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(2):271-84. DOI:10.1093/ndt/gfab303
- Fang Z, Gao C, Cai Y, et al. A validation study of UCSD-Mayo risk score in predicting hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19 patients. *Ren Fail.* 2021;43(1):1115-23. DOI:10.1080/0886022X.2021.1948429
- Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-27. DOI:10.1016/j.kint.2020.04.003
- Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19-associated kidney injury: A case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):1948-58. DOI:10.1681/ASN.2020050699
- Li XQ, Liu H, Meng Y, et al. Critical roles of cytokine storm and secondary bacterial infection in acute kidney injury development in COVID-19: A multi-center retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2021;93(12):6641-52. DOI:10.1002/jmv.27234
- Zhou Y, Lu K, Pfeifferle S. A single asparagine-linked glycosylation site of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein facilitates inhibition by mannose-binding lectin through multiple mechanisms. *J Virol.* 2010;84(17):8753-64. DOI:10.1128/JVI.00554-10
- Zucoloto AZ, Jenne CN. Platelet-neutrophil interplay: insights into neutrophil extracellular trap (NET)-driven coagulation in infection. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:85. DOI:10.3389/fcvm.2019.00085
- van den Akker JP, Egal M, Groeneveld AB. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R98. DOI:10.1186/cc12743
- Tram N, Chiodini B, Montesinos I, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury as leading COVID-19 presentation in an adolescent. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(10):e314-5. DOI:10.1097/INF.0000000000002853

Статья поступила в редакцию/
The article received: 17.03.2022



Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта

М.М. Танашян¹, А.А. Раскуражев¹, К.Я. Заславская², П.И. Кузнецова³*, И.Ю. Меркулова³

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

³ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата Брейнмакс® в сравнении с препаратами этилметилгидроксипиридина сукцинат и триметилгидразиния пропионат у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде.

Материалы и методы. Открытое многоцентровое рандомизированное исследование включало 180 пациентов в возрасте 18–80 лет (средний возраст 60,91±7,66 года, мужчин 47,8%) с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде (NIHSS от 3 до 15 баллов). Пациенты рандомизированы для получения препарата Брейнмакс®, ЭМГПС и триметилгидразиния пропионат в равном соотношении ($n=60$). Препараты вводились в течение 10 дней внутривенно капельно с последующим переходом на внутримышечное введение в течение 14 дней. Эффективность оценивали по следующим шкалам: модифицированная шкала Рэнкина, NIHSS, по индексу мобильности Ривермид, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA). Оценка безопасности проводилась по наличию и структуре нежелательных явлений.

Результаты. Средний балл по модифицированной шкале Рэнкина к Визитам 3 (10-й день) и 5 (25-й день) для группы, получавшей препарат Брейнмакс®, составили 2,41±0,85 и 1,44±0,91 балла, для группы, получавшей препарат ЭМГПС, – 2,87±0,68 и 2,18±0,85 балла, а для группы, получавшей триметилгидразиния пропионат, – 2,87±0,50 и 2,55±0,70 балла соответственно, что отражает лучший функциональный исход в группе Брейнмакс® ($p<0,05$). Сравнение показателей когнитивной функции также продемонстрировало статистически значимые различия между группами препаратов Брейнмакс® и ЭМГПС. Оценка по тесту MoCA показала, что применение препарата Брейнмакс® на 20% эффективнее восстанавливает когнитивные функции (по сравнению с монопрепаратами).

Заключение. В настоящем исследовании подтверждается превосходство комбинированной терапии Брейнмаксом над монотерапией каждым из компонентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Брейнмакс, когнитивная функция, цереброваскулярные заболевания

Для цитирования: Танашян М.М., Раскуражев А.А., Заславская К.Я., Кузнецова П.И., Меркулова И.Ю. Новые возможности нейропротективной терапии пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Терапевтический архив. 2022;94(6):748–755. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201743

ORIGINAL ARTICLE

New opportunities for neuroprotective therapy of patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke

Marine M. Tanashyan¹, Anton A. Raskurazhev¹, Kira Ia. Zaslavskaya², Polina I. Kuznetsova³*, Irina Yu. Merkulova³

¹Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia;

²Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

³Medical University "Reaviz", Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Brainmax® in comparison with ethylmethylhydroxypyridine succinate and trimethylhydrazinium propionate in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period.

Materials and methods. An open multicenter randomized study included 180 patients aged 18–80 years (mean age 60.91±7.66 years, men 47.8%) with ischemic stroke in the acute and early recovery period (NIHSS from 3 to 15 points). Patients were randomized to receive Brainmax®, ethylmethylhydroxypyridine succinate and trimethylhydrazinium propionate in an equal ratio ($n=60$). The drugs were administered intravenously for 10 days, followed by a transition to intramuscular injection for 14 days. Efficacy was assessed using the following scales: Modified Rankin Scale, NIHSS, Rivermead Mobility Index, Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). Safety assessment was carried out according to the presence and structure of adverse events.

Results. The mean Modified Rankin Scale score for Visits 3 (day 10) and 5 (day 25) for the group treated with Brainmax® was 2.41±0.85 and 1.44±0.91 points, for the group EMHPS – 2.87±0.68 and 2.18±0.85 points, and for the group receiving trimethylhydrazinium propionate – 2.87±0.50 and 2.55±0.70 points respectively, which reflects the best functional outcome in the Brainmax® group ($p<0.05$). Comparison of cognitive function indicators also showed statistically significant differences between the groups of drugs Brainmax® and ethylmethylhydroxypyridine succinate. Evaluation according to the MoCA test showed that the use of Brainmax® is 20% more effective in restoring cognitive functions (compared to monodrugs).

Conclusion. The present study confirms the superiority of combination therapy with Brainmax® over monotherapy with each of the components.

Keywords: Ischemic stroke, Brainmax, cognitive function, cerebrovascular disease

For citation: Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Zaslavskaya KI, Kuznetsova PI, Merkulova IYu. New opportunities for neuroprotective therapy of patients in the acute and early recovery period of ischemic stroke. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):748–755. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201743

Информация об авторах / Information about the authors

***Кузнецова Полина Игоревна** – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-невролог 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. Тел.: +7(926)142-46-48; e-mail: angioneurology0@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4626-6520

***Polina I. Kuznetsova.** E-mail: angioneurology0@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4626-6520

Танашян Маринэ Мовсесовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, рук. 1-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0002-5883-8119

Marine M. Tanashyan. ORCID: 0000-0002-5883-8119

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) на сегодняшний день остается одной из главных причин инвалидизации и смертности и является важнейшей медико-экономической проблемой. Так, в 2017 г., по оценкам ряда исследователей [1], мировые прямые и непрямые затраты, связанные с инсультом, составили 891 млрд дол. США [2]. Современная стратегия терапии острого ИИ включает два основных направления – реперфузию (внутривенная медикаментозная тромболитическая терапия, механическая тромбэкстракция, этапная реперфузия) и нейропротекцию [3]. Последняя до сих пор остается своеобразным «камнем преткновения» в среде отечественных и зарубежных специалистов по цереброваскулярной патологии вследствие недостаточной убедительности с позиции доказательной медицины. Вместе с тем накопленный за несколько десятилетий положительный клинический и фундаментальный опыт использования этой группы препаратов является основанием для продолжения их изучения, включения препаратов данной группы в клинические рекомендации по лечению ИИ и широкого применения для реабилитации пациентов с различной цереброваскулярной патологией.

За последнее время вырос интерес международного научного сообщества к нейропротекции вообще и при инсульте в частности. Так, с 2016 г. количество публикаций по запросу «инсульт и нейропротекция» ежегодно превышает 1000, а общее число статей в базе данных PubMed, посвященных этой проблеме, достигает 16 тыс.

Следует обратить внимание, однако, что существенная часть упомянутых публикаций относится к фундаментальным (и экспериментальным) исследованиям, результаты которых, к сожалению, нечасто достигают «постели больного»: тем ценнее реальный клинический опыт, базирующийся не только на патобиохимических маркерах, но и на интегральных показателях, отражающих раннее восстановление утраченных в результате ИИ функций.

Одну из ключевых ролей в патогенезе поражения клеток при ИИ играет оксидативный стресс, последствия которого включают апоптоз, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нейровоспаление, отек, аутофагию и другие патофизиологические механизмы [4]. Перспективным в этом отношении представляется использование препаратов с плейотропным действием, которые потенциально могут оказывать влияние на несколько патогенетических аспектов поражения нейронов при ИИ – иными словами, осуществлять нейропротекцию.

В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрирован новый лекарственный препарат из группы нейропротекторов и антиоксидантов – Брейнмакс®, представляющий оригинальную комбинацию двух лекарственных препаратов: этилметилгидроксипиридина сукцината – ЭМГПС (100 мг/мл) и мельдония дигидрата (100 мг/мл) в виде раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций [5].

Широкий спектр фармакологических эффектов входящих в его состав компонентов, реализуемый на трех уровнях – нейрональном, сосудистом и метаболическом, лежит в основе нейропротекторных, нейроактивирующих, а также нейровосстановительных эффектов лекарственного препарата. При этом сочетание мельдония и ЭМГПС, объединенных в единой лекарственной форме, приводит к синергическому фармакодинамическому взаимодействию двух компонентов, что повышает нейропротекторную активность лекарственного средства [6]. При применении комбинированного лекарственного препарата Брейнмакс® оказываются антиамнестический, противогипоксический, антиоксидантный и противоишемический эффекты двух действующих веществ превосходят фармакологический эффект каждого из компонентов, применяемых в отдельности [5, 6]. Действие препарата направлено на оптимизацию работы клетки, восстановление процессов доставки кислорода в саму клетку и его потребления даже в условиях вынужденной гипоксии.

Интересными представляются результаты клинического исследования III фазы отечественного препарата Брейнмакс®. Ниже приведены методология и результаты исследования эффективности и безопасности препарата Брейнмакс® в сравнении с препаратами ЭМГПС и триметилгидразиния пропионат у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периоде в соответствии с отчетом о результатах клинического исследования лекарственного препарата Брейнмакс® [7].

Материалы и методы

Открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Брейнмакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), в сравнении с препаратами ЭМГПС, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, и триметилгидразиния пропионат, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения, у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периоде (далее – Исследование) проведено в сроки с 24.07.2020 по 30.06.2021. Исследование проводилось в шести исследовательских центрах на территории РФ.

В исследовании скринированы и рандомизированы 180 пациентов, критерии включения и невключения представлены в **табл. 1**.

Участники исследования методом простой рандомизации распределялись на 3 группы. Пациенты 1-й группы получали исследуемый препарат Брейнмакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения: в первые 10 дней – по 5 мл (500 мг + 500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно; далее в течение 14 дней – по 5 мл (500 мг + 500 мг) 2 раза в сутки внутримышечно (2-е введение препарата осуществлялось до 17:00). Пациенты 2-й группы получали исследуемый препарат ЭМГПС, раствор для внутривенного

Информация об авторах / Information about the authors

Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0003-0522-767X

Заславская Кира Яковлевна – ассистент каф. биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID: 0000-0002-7348-9412

Меркулова Ирина Юрьевна – ассист. каф. внутренних болезней. ORCID: 0000-0001-5849-1891

Anton A. Raskurazhev. ORCID: 0000-0003-0522-767X

Kira Ia. Zaslavskaya. ORCID: 0000-0002-7348-9412

Irina Yu. Merkulova. ORCID: 0000-0001-5849-1891

Таблица 1. Критерии включения и невключения в Исследование (приводятся в сокращении)**Table 1. Criteria for inclusion and non-inclusion in the Study (given in abbreviation)**

Критерии включения
1. Возраст 18–80 лет включительно*
2. Впервые выявленный ИИ в каротидной или вертебро-базилярной системе, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ/МРТ)
3. Оценка по шкале NIHSS от 3 до 15 баллов (включительно)*
4. Оценка по mRS от 3 до 5 баллов (включительно)*
5. Согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после его окончания
6. Подписание и датирование пациентом формы информированного согласия
Критерии невключения
1. Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата/препаратов сравнения, а также препаратов, содержащих соль янтарной кислоты и витамин В ₆ , сульфитам
2. Наличие противопоказаний или неспособность пациента пройти процедуру КТ/МРТ
3. Наличие любого из следующих нейровизуализационных (КТ/МРТ) признаков: а) внутримозговое кровоизлияние; б) геморрагическая трансформация зоны инфаркта мозга; в) субарахноидальное кровоизлияние; г) опухоль мозга; д) артериовенозная мальформация; е) абсцесс мозга; ж) аневризма церебральных сосудов; з) злокачественное течение инфаркта мозга
4. Повторный ИИ
5. Геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе
6. В анамнезе: хирургическое вмешательство, черепно-мозговая травма в течение 6 мес до скрининга, выраженные когнитивные нарушения, болезнь Паркинсона, наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС, демиелинизирующие заболевания нервной системы, перемежающаяся хромота, ампутация конечности или повреждение плечевого или тазобедренного суставов, системные заболевания соединительной ткани, остеоартроз III–IV рентгенологической стадии, хроническая сердечная недостаточность III–IV степени по классификации NYHA, хроническая обструктивная болезнь легких III–IV стадии, неконтролируемый сахарный диабет, ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С, злокачественные новообразования (за исключением пациентов, у которых заболевание не наблюдалось в течение последних 5 лет, пациентов с полностью излеченным базальноклеточным раком кожи или полностью излеченной карциномой <i>in situ</i>), алкоголизм, наркотическая зависимость, злоупотребление психоактивными веществами, шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное расстройство или другая психическая патология
7. Инфаркт миокарда в течение 3 мес до скрининга
8. Нестабильная стенокардия напряжения*
9. Нарушение функции почек (клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта–Голта, менее 50 мл/мин)*
10. Нарушение функции печени (аспартатаминотрансфераза и/или аланинаминотрансфераза ≥ 2 ВГН и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН)*
11. Острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ и др.) в течение 4 нед до скрининга
12. Другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания
13. Нежелание или неспособность пациента соблюдать процедуры протокола (по мнению врача-исследователя)
14. Беременность или период грудного вскармливания (для женщин)
15. Участие в другом клиническом исследовании в течение 3 мес до включения в исследование
16. Прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствовали включению пациента в исследование
17. Время от начала возникновения симптомов острого ИИ до рандомизации более 72 ч [†]
18. Применение препаратов на основе ЭМГПС или мельдония на протяжении 3 дней подряд и более в течение 2 нед до рандомизации [†]

Примечание. КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ЦНС – центральная нервная система, NYHA – Классификация Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, ВГН – верхняя граница нормы, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; *на момент скрининга, [†]дополнительные критерии невключения, оцениваемые на Визите рандомизации.

и внутримышечного введения: в первые 10 дней – по 10 мл (500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно; далее в течение 14 дней – по 5 мл (250 мг) 3 раза в сутки внутримышечно. Пациенты 3-й группы получали исследуемый триметилгидразиния пропионат, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения: в первые 10 дней – по 5 мл (500 мг) 1 раз в сутки внутривенно капельно, далее в течение 14 дней – по 5 мл (500 мг) 1 раз в сутки внутримышечно (введение препарата осуществлялось до 17:00).

Основные демографические характеристики пациентов приведены в **табл. 2**.

В анализ безопасности включены данные 179 пациентов, прошедших клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Группы сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным показателям. Схема распределения пациентов по группам представлена на **рис. 1**.

Общая продолжительность исследования для пациента составляла не более 28 дней, из которых период терапии составлял не более 24 дней (10 дней – внутривенно, далее 14 дней – внутримышечно). Графическая схема исследования представлена на **рис. 2**.

Применение исследуемого препарата и препаратов сравнения осуществлялось на фоне базисной терапии. Внутривенное введение исследуемого препарата и препаратов сравнения осуществлялось в условиях стационара, внутримышечное введение – в условиях стационара и/или амбулаторно. Не разрешалось назначение/применение препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (Реамберин, Ремаксол, Цитофлавин); витамина В₆ и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов.

Таблица 2. Основные демографические и общеклинические характеристики пациентов в Исследовании в целом и при распределении по группам (на момент Визита 0)**Table 2. Basic demographic and general clinical characteristics of patients in the Study as a whole and by grouping (at the time of Visit 0)**

Показатель	Все пациенты (n=180)	Группа Брейнмакс® (n=60)	Группа ЭМГПС (n=60)	Группа триметилгидразиния пропионат (n=60)
Возраст, лет	60,91±7,66	61,45±7,98	60,47±8,19	60,80±6,85
Рост, см	170,19±7,88	169,23±7,60	169,27±8,22	172,08±7,61
Вес, кг	80,37±10,19	80,85±10,41	78,76±10,54	81,49±9,56
ИМТ, кг/м ²	27,73±2,90	28,26±3,50	27,41±2,26	27,52±2,77
Мужчины, абс. (%)	86 (47,78)	27 (45)	24 (40)	35 (58,33)
Сопутствующие состояния, абс. (%)	68 (37,78)	26 (43,33)	25 (41,67)	17 (28,33)
Из них, абс. (%):				
АГ	65 (36,11)	25 (41,67)	23 (38,33)	17 (28,33)
СД 2	12 (6,67)	4 (6,67)	7 (11,67)	1 (1,67)
ИБС	8 (4,44)	5 (8,33)	1 (1,67)	2 (3,33)
Ожирение, абс. (%)	10 (5,56)	6 (10)	4 (6,67)	0 (0)
<i>Лабораторные показатели:</i>				
Гематокрит, %	42,85±4,23	43,05±4,06	42,44±4,38	43,05±4,28
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	256,22±43,58	256,60±45,89	257,28±41,31	254,77±44,11
Креатинин, мкмоль/л	83,96±12,52	83,12±12,41	83,21±10,08	85,56±14,69

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертония, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 3. Первичный и вторичные критерии оценки эффективности терапии препаратом Брейнмакс®**Table 3. Primary and secondary criteria for evaluating the effectiveness of therapy with Brainmax®**

		Визиты	Брейнмакс®	ЭМГПС	Триметилгидразиния пропионат
Первичный критерий эффективности	mRS	B3	2,41±0,85	2,87±0,68	2,87±0,50
		B5	1,44±0,91	2,18±0,85	2,55±0,70
	mRS 0–1* (%)	B3	15,25	3,33	3,33
		B5	49,15	16,67	8,33
Вторичные критерии эффективности	NIHSS	B0	6,31±2,48	5,78±2,13	6,00±1,98
		B1	6,42±2,55	5,83±2,17	6,05±2,11
		B3	3,71±1,81	4,38±1,77	4,48±1,24
		B5	1,68±1,6	2,85±1,52	3,30±1,33
	RMI	B1	7,19±1,69	7,28±1,93	7,12±1,68
		B3	10,41±2,33	9,80±2,11	9,27±1,72
		B5	13,34±2,19	12,35±1,86	11,42±1,59
	МОСА	B1	23,39±3,26	24,30±3,27	23,25±2,79
		B3	26,32±1,79	25,80±2,56	24,60±2,71
		B5	28,07±1,77	27,35±1,62	25,58±2,59

Примечание. Непрерывные величины представлены как среднее ± стандартное отклонение, *доля пациентов, у которых к Визитам 3 и 5 индекс mRS 0–1 балл.

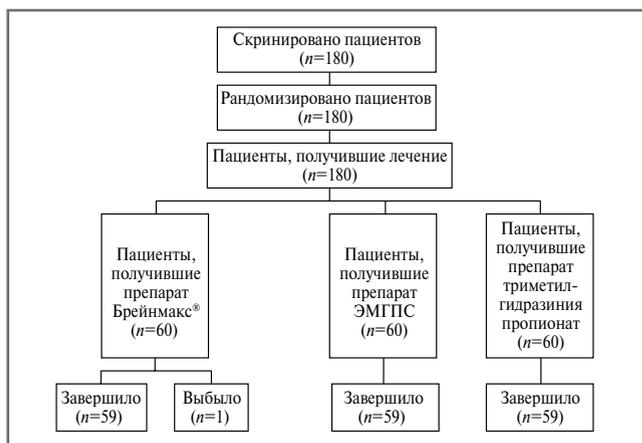


Рис. 1. Flow-chart исследования.

Fig. 1. Flow-chart studies.

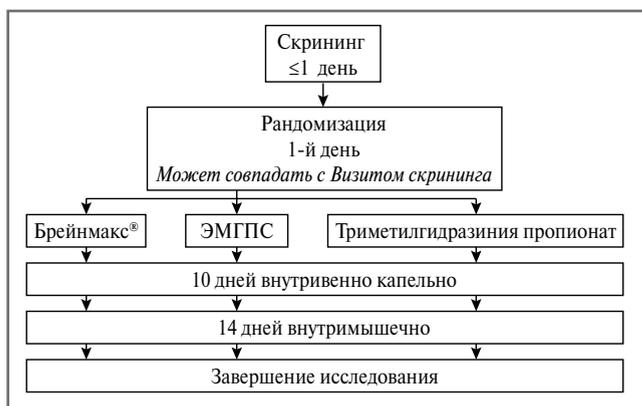


Рис. 2. Графическое изображение дизайна исследования.

Fig. 2. Graphical representation of the design of the study.

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим точкам:

- Первичный критерий эффективности:
 - средний балл по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) к Визитам 3 (10-й день исследования) и 5 (25-й день исследования).
 - Вторичные критерии эффективности:
 - доля пациентов, у которых к Визиту 3 (10-й день исследования) и 5 (25-й день исследования) индекс по mRS 0–1 балл;
 - динамика суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS);
 - динамика суммарного балла по индексу мобильности Ривермид (RMI);
 - динамика суммарного балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA);
 - доля пациентов с летальным исходом.
- Критерии оценки безопасности:
- общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;
 - частота нежелательных реакций;
 - частота серьезных НЯ, связанных с применением исследуемого препарата/препаратов сравнения;
 - доля пациентов, у которых зарегистрировано как минимум 1 НЯ;
 - доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ.

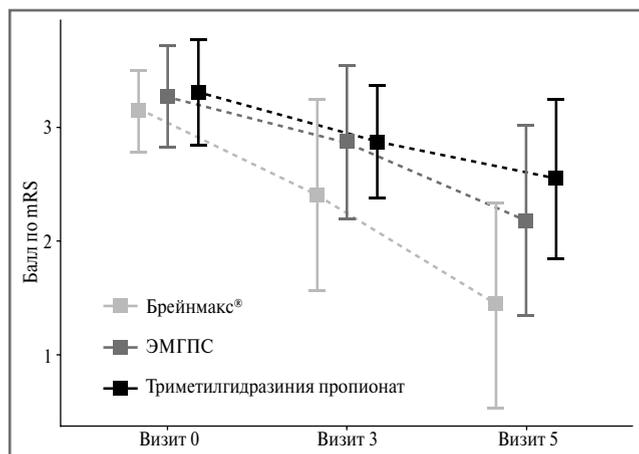


Рис. 3. Суммарная динамика баллов по mRS.

Fig. 3. Total dynamics of points according to mRS.

Статистический анализ

В отчете [7] представлены использованные при проведении исследования методики статистического анализа. Расчет выборки произведен в PASS11 для уровня значимости 0,05 и мощности 80% на основании ожидаемой разницы величин среднего балла по mRS согласно литературным данным. В отчете представлена описательная статистика для всех собранных в ходе исследования показателей эффективности и безопасности.

Проверка на нормальность распределения проводилась одним из общепринятых методов (критерий Шапиро–Уилка, критерий Колмогорова–Смирнова). В случае негауссовского распределения для сравнения показателей эффективности и безопасности могли использоваться непараметрические методы оценки.

Непрерывные данные представлялись с помощью количества наблюдений, среднего арифметического, 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, стандартного (среднеквадратического) отклонения, медианы, межквартильного размаха (25 и 75-го центилей), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлялись в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ.

Для сравнения между группами по основному показателю эффективности использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение частот между группами лечения проводилось при помощи критерия χ^2 («хи-квадрат») в случае, если в таблице сопряженности с ожидаемыми значениями ни одна ячейка не имела значение менее 5, в противном случае использовался точный тест Фишера.

Уровни значимости и ДИ рассчитывались как двусторонние, статистическая значимость различий по умолчанию двусторонняя и относилась к уровню значимости 0,05.

Для статистического анализа использовалось сертифицированное статистическое программное обеспечение с валированными алгоритмами для выполнения статистических анализов и надлежащего документального оформления (StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 22).

Визуализация для настоящей публикации выполнена авторами на основании количественных данных из [4] с использованием языка программирования R (версия 4.1.0) в программной оболочке RStudio v.1.4.1717 и загружаемых модулей tidyverse, reshape2, ggpubr.

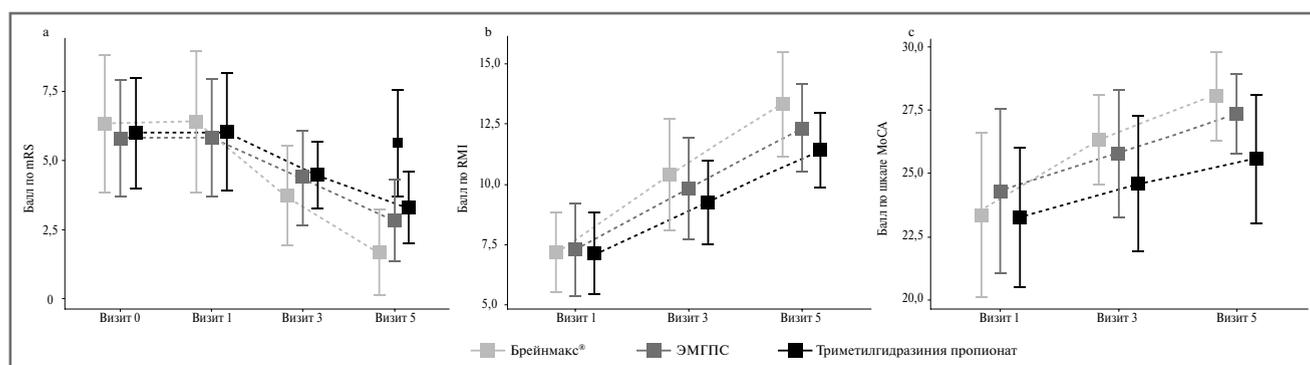


Рис. 4. Динамика среднего суммарного балла по NIHSS (а), среднего суммарного балла по RMI (б), среднего суммарного балла по шкале MoCA (с).

Fig. 4. Dynamics of the average total score according to NIHSS (a), the average total score according to RMI (b), the average total score according to the MoCA scale (c).

Результаты

Основные критерии оценки эффективности представлены в табл. 3.

Первичный критерий оценки эффективности

Во всех группах отмечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по mRS. Средний балл по mRS к Визитам 3 (10-й день) и 5 (25-й день) для группы, получавшей препарат Брейнмакс®, составил $2,41 \pm 0,85$ и $1,44 \pm 0,91$ балла, для группы, получавшей ЭМГПС, – $2,87 \pm 0,68$ и $2,18 \pm 0,85$ балла, а для группы, получавшей препарат триметилгидразиния пропионат, – $2,87 \pm 0,50$ и $2,55 \pm 0,70$ балла соответственно (рис. 3). В результате сравнительного анализа баллов по mRS к Визиту 3 и Визиту 5 между группами препаратов Брейнмакс® и триметилгидразиния пропионат выявлены статистически значимые различия, демонстрирующие значимое снижение балла по mRS, что отражает лучший функциональный исход в группе Брейнмакс® ($p < 0,05$).

Следует отметить, что в группе пациентов, получавших Брейнмакс®, к 10-му (Визит 3) и 25-му (Визит 5) дню отмечалось выраженное уменьшение суммарного значения балла по mRS относительно исходного уровня, причем к 10-му дню эти различия в 5 раз более выражены, чем в группах сравнения. Полное восстановление или отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности (0–1 балл по mRS) наблюдалось у 1/2 пациентов группы исследуемого препарата уже к 25-му дню исследования, что оказалось достоверно чаще, чем в группах сравнения.

Таким образом, в соответствии с выбранным первичным критерием эффективности в настоящем исследовании подтверждается превосходство комбинированной терапии Брейнмаксом над монотерапией каждым из компонентов.

Вторичные критерии оценки эффективности

При тестировании по шкале NIHSS во всех группах выявлена положительная динамика (рис. 4, а).

В группе исследуемого препарата Брейнмакс® и в группах препаратов сравнения ЭМГПС и триметилгидразиния пропионат к Визиту 5 отмечалась положительная динамика суммарного балла по шкале NIHSS, что свидетельствует об уменьшении степени тяжести пациентов на фоне проводимой терапии. При этом в группе, получавшей препарат Брейнмакс®, динамика по данному показателю статистически значимо более выражена по сравнению с группами, получавшими препараты сравнения: к 25-му дню неврологический дефицит в 2 раза ниже в группе терапии Брейнмаксом при тестировании по шкале NIHSS по сравнению с пациентами, получавшими лечение монопрепаратами ($p < 0,05$).

При анализе динамики индекса RMI выявлена положительная динамика (т.е. увеличение балла) во всех группах пациентов (рис. 4, б). При этом в группе, получавшей препарат Брейнмакс®, к 25-му дню от начала терапии пациенты, перенесшие инсульт, смогли на 15% эффективнее повысить свой уровень мобильности, расширить диапазон навыков самообслуживания и преодолеть зависимость от сторонней помощи по сравнению с пациентами, получавшими лечение монопрепаратами.

Сравнение показателей когнитивной функции (рис. 4, с) также продемонстрировало статистически значимые различия между группами препаратов Брейнмакс® и ЭМГПС к Визиту 5 ($p = 0,02$), а между группами препаратов Брейнмакс® и триметилгидразиния пропионат – на Визитах 3 ($p < 0,001$) и 5 ($p < 0,001$). Оценка по тесту MoCA показала, что применение препарата Брейнмакс® на 20% эффективнее восстанавливает когнитивные функции уже через 10 дней терапии (по сравнению с монопрепаратами), причем к 25-му дню терапии достоверное улучшение отмечалось в доменах зрительно-конструктивных навыков, запоминания (в том числе отсроченного воспроизведения слов), а также концентрации внимания.

Оценка безопасности

Основные критерии оценки безопасности представлены в табл. 4.

В результате межгруппового сравнения по наличию НЯ, степени тяжести НЯ, причинно-следственной связи НЯ с терапией, исходу НЯ между группами препаратов Брейнмакс® и ЭМГПС, Брейнмакс® и триметилгидразиния пропионат не выявлено статистически значимых различий. Анализ частоты развития НЯ показал, что терапия препаратом Брейнмакс® характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью. Летальных исходов в течение всего периода исследования не отмечено.

Обсуждение

Клинический опыт применения двух нейропротективных препаратов, входящих в состав Брейнмакса, – ЭМГПС и триметилгидразиния пропионата – отражен в достаточном количестве публикаций за прошедшие несколько десятилетий. Показано, в частности, что ЭМГПС подавляет оксидантный стресс, ингибируя процессы перекисного окисления липидов

Таблица 4. Критерии оценки безопасности терапии в Исследовании**Table 4. Criteria for assessing the safety of therapy in the Study**

	Брейн-макс®	ЭМГПС	Триметил-гидразиния пропионат	Всего
Пациенты с НЯ, абс. %	2 (3,33)	1 (1,67)	1 (1,67)	4 (2,22)
НЯ	4	1	1	6
Степень тяжести:				
легкая	2	1	1	4
средняя	2	0	0	2
Причинно-следственная связь с приемом препарата:				
не связано	3	0	1	4
условная	1	0	0	1
возможная	0	1	0	1
Исходы:				
выздоровление без последствий	2	1	1	4
стабилизация состояния	2	0	0	2

и повышая активность антиоксидантных ферментов, а также снижает энергодефицит, так как входящий в его состав сукцинат в условиях гипоксии окисляется дыхательной цепью и запускает аэробный гликолиз, т.е. воздействует на механизмы ишемического каскада [8]. Известно также, что этот препарат обладает антиоксидантным и антигипоксантным действием в области ишемии (подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности), снижает выраженность дисфункции эндотелия, увеличивает соотношение простаглицлин/тромбоксан А₂, понижает аденозиндифосфатиндуцированную агрегацию тромбоцитов, тормозит синтез лейкотриенов, что приводит к восстановлению реологических свойств крови [9].

Триметилгидразиния пропионат характеризуется целым рядом эффектов, которые делают перспективным его использование при ишемических поражениях головного мозга: цитопротективным, вазодилатационным, гипогликемизирующим, реологическим и др. [10]. В недавно проведенном исследовании ФГБНУ НЦН показано, что у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями мелодоний оказывает положительное терапевтическое воздействие на основные клинические проявления, когнитивные функции, что выражается в увеличении темпа психической деятельности, улучшении кратковременной и оперативной памяти, повышении устойчивости психических процессов и следов памяти к интерферирующим воздействиям, улучшении когнитивных вызванных потенциалов Р300 [11].

В представленном сравнительном исследовании трех препаратов (Брейнмакс®, ЭМГПС, триметилгидразиния

пропионат) у пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ИИ в первую очередь продемонстрировано положительное влияние всех лекарственных средств на восстановление функциональной активности, регресс неврологического дефицита, а также когнитивные функции. Вместе с тем на фоне применения препарата Брейнмакс® определяется более значимое улучшение состояния пациентов по всем исследованным первичным и вторичным критериям оценки эффективности. Так, после курса терапии уровень жизнедеятельности достоверно выше в группе терапии Брейнмаксом (восстановление, соответствующее 0–1 баллам по mRS), а неврологический дефицит (по NIHSS) – ниже по сравнению с терапией монокомпонентными препаратами. Значительное улучшение когнитивной функции отмечено у пациентов именно в группе Брейнмакса. Помимо этого, результаты исследования свидетельствуют, что Брейнмакс® в режиме последовательной терапии обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности [7].

Стоит отметить, что полипрагмазия, характерная для лечения пациентов с ИИ, может привести к снижению приверженности рекомендованной линии терапии, что затрудняет лечение основного заболевания и зачастую не позволяет добиться поставленных целей [12]. Форма фиксированной комбинации лекарственного препарата Брейнмакс® обеспечивает снижение полипрагмазии и способствует повышению приверженности терапии, что обеспечивает как улучшение профиля безопасности, так и повышение эффективности и результативности лечения в целом.

Таким образом, настоящее клиническое исследование показало преимущества комбинированной терапии лекарственным препаратом Брейнмакс® по сравнению с монокомпонентами по всем первичным и вторичным точкам, что говорит о высокой эффективности препарата и позволяет рассматривать данный способ нейропротекции в рамках клинических рекомендаций по лечению ИИ.

Мультиמודальный механизм действия препарата Брейнмакс® позволяет не ограничиваться утилитарной патогенетической терапией острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, а использовать его в лечении различных нозологических форм, где целесообразно проведение ноотропной, нейрометаболической, стресс-протекторной терапии. Необходимо проведение дальнейших исследований клинической эффективности препарата у пациентов с легкими и умеренными когнитивными нарушениями и астеническими расстройствами, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции.

К ограничениям настоящего исследования следует отнести отсутствие данных о времени между дебютом инсульта и началом терапии, что могло бы стать потенциально важным сопутствующим фактором при статистическом анализе. Указанное наблюдение следует учитывать при дальнейших исследованиях нейропротективных свойств препарата Брейнмакс®.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что терапия комбинированным лекарственным препаратом Брейнмакс® достоверно приводит к более выраженному, чем терапия каждым из монопрепаратов в отдельности, улучшению уровня функциональной независимости и мобильности пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Также лекарственный препарат Брейнмакс® более активно, чем каждый из монопрепаратов, влияет на улучшение неврологического статуса пациентов после перенесенного ИИ и уменьшение выраженности когнитивной дисфункции.

Терапия препаратом Брейнмакс® характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.М. Танащян – концептуальная проработка, редакция и коррекция финального дrafта рукописи; А.А. Раскуражев – написание первичного дrafта рукописи, статистическая обработка, визуализация; К.Я. Заславская – сопровождение исследо-

вания, редакция и корректура рукописи; П.И. Кузнецова – написание первичного дrafта рукописи, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Промомед РУС». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Promomed Group. During the preparation of the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ИИ – ишемический инсульт

НЯ – нежелательные явления

ЭМГПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

mRS – модифицированная шкала Рэнкина

NIHSS – шкала инсульта Национального института здоровья

RMI – индекс мобильности Ривермид

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Owolabi MO, Thrift AG, Mahal A, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action. *Lancet Public Health*. 2021;7(1):e74-e85. DOI:10.1016/S2468-667(21)00230-9
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18-29. DOI:10.1177/17474930211065917
- Акжигитов Р.Г., Алексан Б.Г., Алферова В.В., и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021 [Akzhigitov RG, Alekian BG, Alferova VV, et al. Ishemicheskii insult i tranzitornaia ishemichekaia ataka u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii, 2021 (in Russian)].
- Orellana-Urzúa S, Claps G, Rodrigo R. Improvement of a Novel Proposal for Antioxidant Treatment Against Brain Damage Occurring in Ischemic Stroke Patients. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2021;20:3-21. DOI:10.2174/1871527319666200910153431
- Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t=-. Ссылка активна на 22.06.2022 [State Register of Medicines. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fc01ecf2-1722-41a7-a008-d5f1e7b354f4&t=-. Accessed: 22.06.2022 (in Russian)].
- Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. *РМЖ*. 2022;4:51-4 [Danilov AnB, Danilov Alb. Possibilities of improving the efficacy of neuroprotective therapy in patients with acute and chronic cerebrovascular diseases, cognitive disorders and asthenic syndrome of various etiologies: Expert Committee resolution. *RMJ*. 2022;4:51-4 (in Russian)].
- Отчет о результатах клинического исследования лекарственного препарата: открытое многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Брейнмакс®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в сравнении с препаратами Мексидол®, раствор для внутривенного и внутримышечного введения (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) и Милдронат®, раствор для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения (АО «Гриндекс», Латвия) у пациентов с ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периоде. Протокол исследования: №МКИ/0320-2 от 06.05.2020 [Report on the results of a clinical trial of a medicinal product: an open multicenter randomized study to evaluate the efficacy and safety of the use of Brainmax®, a solution for intravenous and intramuscular administration (Promomed RUS LLC, Russia) in patients with ischemic stroke in the acute and early recovery period. Research protocol: №МКИ/0320-2 dated 06.05.2020 (in Russian)].
- Лоскутников М.А., Домашенко М.А., Вакин Т.М., и др. Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):22-6 [Loskutnikov MA, Domashenko MA, Vakin TM, et al. The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(10):22-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012010122
- Максимова М.Ю., Танащян М.М., Смирнова И.Н. Лечение ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(4):126-9 [Maksimova MYu, Tanashyan MM, Smirnova IN. Treatment of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(4):126-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20151154126-129
- Котов С.В., Исакова Е.В., Волченкова Т.В., и др. Эффективность применения мeldonium в остром периоде ишемического инсульта. *Альманах клинической медицины*. 2015;39:75-80 [Kotov SV, Isakova EV, Volchenkova TV, et al. The effectiveness of meldonium in the acute period of ischemic stroke. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;39:75-80 (in Russian)].
- Танащян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мeldonium (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):14-21 [Tanashyan MM, Maksimova MYu, Shabalina AA, et al. Chronic cerebrovascular diseases and neuroprotection: the clinical efficacy of meldonium (Mildronat). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(10):14-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202012010114
- Авдеева И.В., Прощаев К.И., Губарев Ю.Д., и др. Особенности приверженности комбинированной программе реабилитации среди пациентов с когнитивными нарушениями. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;4:139-50 [Avdeeva IV, Proshchayev KI, Gubarev YuD, et al. Features of adherence to a combined rehabilitation program among patients with cognitive impairments. *Modern Problems of Public Health and Medical Statistics*. 2019;4:139-50 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Соевый белок в составе малобелковой диеты – новое направление в кардио- и нефропротекции у пациентов с III–IV стадиями хронической болезни почек: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование

Л.Ю. Милованова[✉], М.В. Таранова, А.В. Волков, С.Ю. Милованова, В.Д. Бекетов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Установлено, что применение малобелковой диеты (МБД) в сочетании с кетоаналогами (КА) незаменимых аминокислот может вносить вклад в кардио- и нефропротекцию при хронической болезни почек (ХБП). Более того, показано, что замена части животного белка на соевый протеин (СП) в диете способствует более выраженной нефро- и кардиопротекции при ХБП, однако имеющиеся в литературе сведения в основном представлены экспериментальными работами на животных моделях.

Цель. Сравнить основные параметры нефро- и кардиопротекции на фоне применения 2 типов диет.

Материалы и методы. Проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование, в которое включены 85 больных с ХБП III–IV стадий, комплаентных МБД (0,6 г белка на 1 кг массы тела) + КА (1 таблетка на 5 кг массы тела). Из них 43 пациента (группа 1) получали МБД с заменой животного белка на СП (60% соевого + 40% растительного белка) + КА и 42 пациента (контрольная, группа 2) – МБД (60% животного + 40% растительного белка) + КА на протяжении 12 мес.

Результаты. Замена животного белка в МБД на СП в большей степени задерживала снижение скорости клубочковой фильтрации (-5,9% vs -13,3%; $p=0,048$), нарастание гипертрофии левого желудочка (+4,7% vs +12,3%; $p=0,042$), увеличение центрального систолического артериального давления (+2,6% vs +13,0%; $p=0,021$), индекса аугментации (жесткости) сосудов (+7,6% vs +23,3%; $p=0,010$), замедляла снижение мышечной массы тела у мужчин (+0,9% vs -11,2%; $p=0,017$) и женщин (-1,8% vs -10,3%; $p=0,024$), увеличение содержания фосфора (-10,3% vs +13,0%; $p=0,029$), холестерина (-10,7% vs -3,4%; $p=0,047$) и мочевины (+6,3% vs +19,6%; $p=0,035$) в сыворотке крови.

Заключение. Применение МБД с заменой животного белка на СП + КА обеспечивает более выраженное влияние на нефро- и кардиопротекцию, а также поддержание нутритивного статуса по сравнению с традиционной МБД + КА у больных с III–IV стадиями ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, малобелковая диета, кетоаналоги, соевый протеин, ремоделирование сердца

Для цитирования: Милованова Л.Ю., Таранова М.В., Волков А.В., Милованова С.Ю., Бекетов В.Д. Соевый белок в составе малобелковой диеты – новое направление в кардио- и нефропротекции у пациентов с III–IV стадиями хронической болезни почек: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование. Терапевтический архив. 2022;94(6):756–762.

DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201567

Введение

Установлено, что применение малобелковой диеты (МБД) в сочетании с кетоаналогами (КА) незаменимых аминокислот может вносить вклад в кардио- и нефропротекцию при хронической болезни почек (ХБП) [1–3]. В то же время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что изменение количества и типа белка в диете может оказывать более выраженное влияние на почечную функцию [4–6]. В последнее время активно изучается качество белка в назначаемой диете путем замены животного белка растительным, особенно соевым [4, 5]. Соевые бобы содержат высококачественный растительный белок и эксклюзивные изофлавоны [7]. Соевый протеин (СП) имеет в составе уникальный аминокислотный профиль, отличный от такового в живот-

ном белке, включая от 4 до 20 аминокислот, которые, возможно, оказывают благоприятное влияние на высокое артериальное давление (АД) и гиперлипидемию [8]. У животных изучена способность СП снижать протеинурию и, следовательно, замедлять прогрессирование почечной недостаточности [4, 9]. Некоторые исследователи показали на крысах, получавших СП, значительное восстановление клиренса креатинина, замедление нарастания гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и существенное снижение протеинурии по сравнению с крысами, которых кормили казеином [9].

Предполагают, что важным компонентом сои, обладающим нефропротективным действием, могут являться изофлавоны, механизмы действия которых до сих пор устанавливаются. Одним из возможных механизмов может являться

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Милованова Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Таранова Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Волков Алексей Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-1873-0189

Милованова Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Бекетов Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-6377-0630

[✉]Ludmila Yu. Milovanova. E-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Marina V. Taranova. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Alexey V. Volkov. ORCID: 0000-0002-1873-0189

Svetlana Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Vladimir D. Beketov. ORCID: 0000-0002-6377-0630

Soy protein as part of a low-protein diet is a new direction in cardio- and nephroprotection in patients with 3B–4 stages of chronic kidney disease: prospective, randomized, controlled clinical study

Ludmila Yu. Milovanova[✉], Marina V. Taranova, Alexey V. Volkov, Svetlana Yu. Milovanova, Vladimir D. Beketov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. It has been established that the use of a low-protein diet (LPD) in combination with ketoanalogues (KA) of essential amino acids can contribute to cardio- and nephroprotection in chronic kidney disease (CKD). Moreover, it has been shown that replacing part of the animal protein with soy protein (SP) in the diet contributed to more pronounced nephro- and cardioprotection in CKD, however, the data, available in the literature, are mainly represented by experimental studies.

Aim. To compare the effects of 2 types of diets on the main parameters of nephro- and cardioprotection in patients with CKD.

Materials and methods. We have conducted a prospective, randomized, controlled clinical study which included 85 patients with 3B–4 stages of CKD, compliant to LPD (0.6 g of protein/kg body weight) + KA (1 tablet/5 kg body weight). 43 patients (Group 1) received LPD with replacing animal protein with soy (60% soy protein + 40% another vegetable proteins) + KA, and 42 patients (control group, Group 2) received LPD (60% animal protein + 40% vegetable protein) + KA, within 12 months.

Results. The dietary substitution of animal protein with SP to a greater extent delayed the decrease in glomerular filtration rate (-5.9% vs -13.3%; $p=0.048$), the increase in left ventricular hypertrophy (+4.7% vs +12.3%; $p=0.042$), as well as the increase in central systolic blood pressure (+2.6% vs +13.0%; $p=0.021$), augmentation index (+7.6% vs +23.3%; $p=0.010$), slowed down the decrease in lean body mass in men (+0.9% vs -11.2%; $p=0.017$) and women (-1.8% vs -10.3%; $p=0.024$), increase in phosphorus (-10.3% vs +13.0%; $p=0.029$), cholesterol (-10.7% vs -3.4%; $p=0.047$) and urea (+6.3% vs +19.6%; $p=0.035$) serum levels.

Conclusion. The use of LPD with substitution of animal protein with soy protein + KA provides a more pronounced effect on nephro- and cardioprotection as well as maintenance of nutritional status, than conventional LPD + KA in patients with 3B–4 stages of CKD.

Keywords: chronic kidney disease, low-protein diet, ketoanalogues of essential amino acids, soy protein

For citation: Milovanova LYu, Taranova MV, Volkov AV, Milovanova SYu, Beketov VD. Soy protein as part of a low-protein diet is a new direction in cardio- and nephroprotection in patients with 3B–4 stages of chronic kidney disease: prospective, randomized, controlled clinical study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(6):756–762. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201567

гидролиз изофлавонов бактериальными β -глюкозидазами и их превращение в биоактивные соединения генистеин и даидзеин в кишечнике [9, 10]. Другой вероятный механизм – это их антиоксидантные свойства, которые могут предотвращать образование свободных радикалов и усиливать доступность NO [6, 9, 11]. Еще один вариант – различия в составе аминокислот в разных источниках белка. Аргинина и глицина больше в сое, чем в животном белке, поэтому оба они могут принимать непосредственное участие в сосудорасширяющих эффектах и нормализации уровня АД [4]. Более низкий уровень фосфора и натрия в СП по сравнению с животным белком также рассматривается в качестве защитного эффекта СП [7, 12]. Еще одним механизмом, по некоторым предположениям, может быть влияние СП на инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor-1 – IGF-1). IGF-1 – основной регулятор ремоделирования почек, и в исследованиях на животных показано, что СП вызывает снижение циркулирующего и почечного IGF-1 [4]. Хотя влияние СП в эксперименте изучено достаточно хорошо, у людей этот вопрос исследован еще не достаточно тщательно.

Цель исследования – сравнить основные параметры нефро- и кардиопротекции на фоне применения 2 типов диет.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование.

Критерии включения. Пациентов включали в исследование, если им устанавливали диагноз ХБП III–IV стадий согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [1]. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определяли по уравнению CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula).

Критерии исключения:

- сахарный диабет;
- возраст <18 и >65 лет;

- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по классификации New York Heart Association – NYHA);
- рефрактерная стенокардия (III–IV функциональный класс по классификации Canadian Cardiovascular Society – CCS) или острый коронарный синдром;
- онкология;
- системные аутоиммунные заболевания;
- инфекции;
- индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м²;
- артериальная гипертензия >160/100 мм рт. ст.;
- беременность;
- трансплантация почки в анамнезе;
- применение иммуносупрессивных препаратов;
- некомплаентность МБД + КА.

Участники исследования

В исследование включены 85 больных с ХБП III–IV стадий, комплаентных МБД (0,6 г белка на 1 кг массы тела) + КА (1 таблетка на 5 кг массы тела, препарат Кетостерил, Fresenius Kabi, Германия). Из них 43 пациента (группа 1) получали МБД с заменой животного белка на СП (60% соевого + 40% растительного белка) + КА и 42 пациента (контрольная группа 2) – МБД (60% животного + 40% растительного белка) + КА с общим содержанием фосфора <800 мг/день и калорийностью 34–35 ккал/кг в день на протяжении 12 мес.

Методы оценки целевых показателей

Оценку нутритивного статуса проводили с исследованием ИМТ, жировой и мышечной массы тела при помощи биоимпедансного анализа (OMRON, США). В качестве СП использовали белок СУПРО 760 (Россия).

Индекс аугментации (жесткости, ИА) и центральное (аортальное) АД измеряли с помощью устройства SphygmoCor (Австралия).

Кальцификацию клапанов сердца (оценивали с применением полуколичественной балльной шкалы) и индекс

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании**Table 1.** General characteristics of patients participating in the study

Показатели	Группа 1, МБД + СП + КА (n=43)	Группа 2, МБД + КА (n=42)	p
Возраст, лет	42,3 (18,4–64,6)	41,7 (18,5–63,9)	0,764
Женский пол, абс. (%)	21 (48,8)	19 (45,2)	0,570
Первичное заболевание почек, абс. (%):			
• хронический гломерулонефрит	23 (53,5)	20 (47,6)	0,265
• тубулоинтерстициальные нефропатии	20 (46,5)	22 (52,4)	0,356
Протеинурия (исходно), г/день	0,80 (0,0–0,9)	0,71 (0,1–1,1)	0,721
Гемоглобин (исходно), г/л	115,0 (111,5–124,0)	114,0 (110,0–125,5)	0,520
Артериальное систолическое АД, мм рт. ст.	125,0 (110,0–141,5)	123,7 (109,0–143,0)	0,612
Пациенты с оптимальным контролем АД, абс. (%)	37 (86,0)	35 (83,3)	0,376
Пациенты, получающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, абс. (%)	25 (58,1)	24 (56,5)	0,645

массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли с использованием двумерной эхокардиографии. ГЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ составлял >95 г/м² у женщин и >115 г/м² – у мужчин (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов) [13].

Соответствие принципам этики

Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №09-17 от 16.09.2017). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Статистический анализ

Все статистические процедуры выполнены с использованием программного обеспечения SPSS v. 21.0 (США). Для оценки исходных характеристик исследуемых групп и тех же характеристик в конце исследования использовали стандартную описательную статистику с рассчитанной медианой (интерквартильный размах), средним значением \pm стандартное отклонение или частотами n (%). Для оценки статистической значимости между двумя группами применяли критерий χ^2 (для качественных переменных) и U-критерий Манна-Уитни (для количественных переменных). Количественные данные представлены в виде медиан и квартилей, качественные – в %. Двусторонние значения p считали статистически значимыми на уровне $<0,05$.

Результаты

Согласно критериям соответствия отобраны 85 больных ХБП IIIB–IV стадий, они включены в исследование и случайным образом распределены в группы 1 ($n=43$) и 2 ($n=42$). Группы сопоставимы по исходным демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

Показатели статуса питания

К концу 12-месячного периода наблюдения отмечалась статистически значимая разница между группами в отношении динамики мышечной массы тела у мужчин ($p=0,017$) и у женщин ($p=0,024$) согласно результатам биоимпедансного анализа. При этом в группе 1 эти показатели практически не

изменились, а группе 2 снизились на 13 и 15% соответственно. Уровни мочевины в сыворотке крови были ниже в конце исследования у пациентов с МБД + СП + КА ($p=0,035$), при этом в группе 1 содержание мочевины повысилось на 6,3%, а в группе 2 – на 19,6% за период наблюдения.

Уровни рСКФ

В конце исследования средняя рСКФ оказалась статистически значимо выше ($p=0,048$) у пациентов из группы 1 (табл. 2, рис. 1). При этом в 1-й группе уровень СКФ снизился на 5,9%, а в группе 2 – на 13,3%.

Содержания кальция, фосфата и паратгормона

Длительное применение МБД + СП + КА оказало благоприятное влияние на содержание фосфора, кальция и паратгормона в сыворотке крови (см. табл. 2). При этом сывороточные уровни паратгормона и кальция между группами статистически значимо не отличались. Концентрация фосфата в сыворотке крови оказалась выше в группе 2 в конце исследования ($p=0,029$).

Центральное АД, оценка кальцификации клапанов сердца и ГЛЖ

К концу исследования мы также наблюдали статистически значимые различия между исследуемыми группами в уровнях центрального систолического АД ($p=0,021$). В 1-й группе они были ниже, чем у пациентов 2-й группы (см. табл. 2). Принимая во внимание, что КА могут способствовать повышению содержания кальция в сыворотке крови, мы провели анализ жесткости/кальцификации сердечно-сосудистой системы. Данные для этого анализа также получены при рандомизации и в конце исследования. Основные характеристики представлены в табл. 3.

ИА к концу исследования оказался выше в группе 2 по сравнению с таковым в группе 1 (см. табл. 3). При этом за период наблюдения ИА в среднем в группе 1 увеличился на 7,6%, в группе 2 – на 23,3%. Кроме того, % пациентов с ГЛЖ к концу исследования в группе 1 увеличился на 4,7, а в группе 2 – на 14,3%.

Обсуждение

Установлено, что применение МБД в комбинации с КА незаменимых аминокислот может быть безопасной опцией,

Таблица 2. Основные метаболические детерминанты, почечная функция (рСКФ), центральное АД в изученных группах на момент начала наблюдения и окончания исследования

Table 2. Key metabolic determinants, renal function (estimated glomerular filtration rate), central arterial pressure in study groups at baseline and end of study

Показатели	Группа 1, МБД + СП + КА (n=43)	Группа 2, МБД + КА (n=42)	p
<i>рСКФ, мл/мин на 1,73 м²:</i>			
• исходно	36,2 (19,6–43,9)	35,8 (20,1–44,2)	0,564
• конец наблюдения	32,6 (16,9–41,5)	29,3 (15,4–39,8)	
• степень изменения, %	-5,9	-13,3	0,048
<i>Центральное системное АД, мм рт. ст.:</i>			
• исходно	116,1 (108,6–129,5)	113,9 (106,0–130,0)	0,670
• конец наблюдения	119,0 (114,0–132,3)	130,9 (117,0–145,7)	
• степень изменения, %	+2,6	+13,0	0,021
<i>ИМТ, кг/м²:</i>			
• исходно	24,6 (23,5–29,2)	25,1 (23,8–30,1)	0,765
• конец наблюдения	24,1 (22,9–30,5)	23,6 (19,2–23,1)	
• степень изменения, %	-2,0	-6,0	0,056
<i>Мышечная масса тела, кг:</i>			
• исходно	М 35,2 (33,5–38,8)	М 35,6 (33,7–39,5)	0,821
	Ж 27,3 (25,0–29,3)	Ж 26,9 (24,8–29,9)	0,793
• конец наблюдения	М 35,5 (33,2–39,1)	М 33,2 (22,0–37,8)	
	Ж 26,8 (24,6–29,1)	Ж 23,3 (19,5–24,7)	
• степень изменения, %	М +0,9 Ж -1,8	М -11,2 Ж -10,3	0,017 0,024
Лабораторные параметры			
<i>Фосфор, ммоль/л:</i>			
• исходно	1,40 (1,22–1,57)	1,38 (1,24–1,59)	0,820
• конец наблюдения	1,25 (1,21–1,55)	1,56 (1,38–1,65)	
• степень изменения, %	-10,3	+13,0	0,029
<i>Общий кальций, ммоль/л:</i>			
• исходно	2,28 (2,15–2,38)	2,30 (2,21–2,39)	0,670
• конец наблюдения	2,43 (2,29–2,53)	2,47 (1,91–2,51)	
• степень изменения, %	+6,6	+7,4	0,095

Таблица 2. Основные метаболические детерминанты, почечная функция (рСКФ), центральное АД в изученных группах на момент начала наблюдения и окончания исследования. Продолжение

Table 2. Key metabolic determinants, renal function (estimated glomerular filtration rate), central arterial pressure in study groups at baseline and end of study. Continuation

Показатели	Группа 1, МБД + СП + КА (n=43)	Группа 2, МБД + КА (n=42)	p
<i>Альбумин, г/л:</i>			
• исходно	38,5 (36,6–44,5)	39,1 (36,9–45,1)	0,764
• конец наблюдения	37,9 (36,1–42,8)	36,9 (35,8–41,5)	
• степень изменения, %	-1,6	-5,6	0,068
<i>Общий белок, г/л:</i>			
• исходно	76,5 (74,8–83,5)	77,1 (75,6–84,0)	0,790
• конец наблюдения	76,1 (73,5–83,2)	74,9 (71,8–79,9)	
• степень изменения, %	-0,5	-2,9	0,062
<i>Общий холестерин, ммоль/л:</i>			
• исходно	5,6 (3,2–6,7)	5,9 (3,0–6,5)	0,530
• конец наблюдения	5,0 (2,9–6,5)	5,7 (3,3–6,9)	
• степень изменения, %	-10,7	-3,4	0,047
<i>Триглицериды, ммоль/л:</i>			
• исходно	1,12 (1,01–2,20)	1,20 (1,02–2,10)	0,326
• конец наблюдения	1,16 (1,13–2,05)	1,12 (1,03–1,95)	
• степень изменения, %	+3,6	-2,5	0,058
<i>Трансферрин, г/л:</i>			
• исходно	2,92 (2,10–3,70)	3,01 (2,07–3,65)	0,659
• конец наблюдения	2,80 (2,40–3,52)	2,75 (2,06–3,49)	
• степень изменения, %	-4,1	-8,6	0,075
<i>Паратгормон, пг/мл:</i>			
• исходно	69,0 (44,9–116,1)	67,5 (55,1–120,5)	0,731
• конец наблюдения	75,2 (59,2–130,7)	78,8 (67,0–167,6)	
• степень изменения, %	+12,0	+16,8	0,089
<i>Мочевина, ммоль/л:</i>			
• исходно	7,9 (7,2–8,5)	8,1 (7,4–8,9)	0,852
• конец наблюдения	8,4 (7,4–9,2)	10,5 (7,7–12,4)	
• степень изменения, %	+6,3	+19,6	0,035

Таблица 2. Основные метаболические детерминанты, почечная функция (рСКФ), центральное АД в изученных группах на момент начала наблюдения и окончания исследования. Окончание

Table 2. Key metabolic determinants, renal function (estimated glomerular filtration rate), central arterial pressure in study groups at baseline and end of study. Ending

Показатели	Группа 1, МБД + СП + КА (n=43)	Группа 2, МБД + КА (n=42)	p
<i>Мочевая кислота, мкмоль/л:</i>			
• исходно	446 (395–482)	451 (398–480)	0,670
• конец наблюдения	433 (376–450)	459 (390–499)	
• степень изменения, %	-2,9	+1,8	0,099
<i>Бикарбонат, ммоль/л:</i>			
• исходно	23,4 (19,2–26,2)	24,0 (20,1–26,0)	0,865
• конец наблюдения	24,5 (20,1–26,0)	23,5 (19,8–25,9)	
• степень изменения, %	+4,7	-2,1	0,089
<i>C-реактивный белок, мг/л:</i>			
• исходно	4,0 (3,5–5,1)	3,9 (3,8–5,0)	0,902
• конец наблюдения	4,2 (3,7–5,4)	5,1 (4,3–5,2)	
• степень изменения, %	+5,0	+11,0	0,062

Примечание. М – мужчины, Ж – женщины. Здесь и в табл. 3: полужирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.

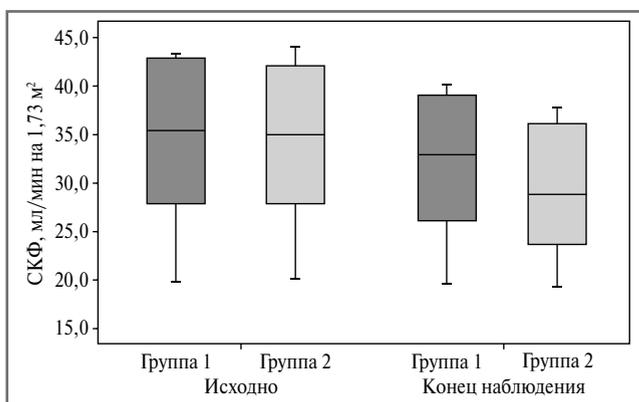


Рис. 1. Почечная функция (рСКФ) в изученных группах на момент начала наблюдения и окончания исследования.

Fig. 1. Renal function (estimated glomerular filtration rate) in study groups at baseline and end of study.

направленной на замедление прогрессирования ХБП у диализных пациентов [2, 3]. В то же время накапливаются сведения о том, что замена части животного белка в диете на СП может способствовать более выраженному нефро- и кардиопротективному эффектам [4, 5]. Однако имеющиеся в литературе данные противоречивы и недостаточны для внедрения этого направления в клиническую практику.

Таблица 3. ИА, оценка сердечной (клапанной) кальцификации, ИММЛЖ и ГЛЖ в исследуемых группах

Table 3. Augmentation index, assessment of cardiac (valvular) calcification, left ventricular myocardial mass index and left ventricular hypertrophy in the study groups

Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=42)	p
<i>ИА, %:</i>			
• исходно	19,7 (16,4–25,0)	19,4 (15,5–25,4)	0,765
• конец наблюдения	21,2 (17,5–26,9)	23,9 (19,5–36,5)	
• степень изменения, %	+7,6	+23,3	0,010
<i>Кальцификация клапанов сердца, абс. (%):</i>			
<i>0 баллов</i>			
• исходно	7 (16,3)	6 (14,3)	0,658
• конец наблюдения	5 (11,6)	3 (7,1)	
• степень изменения, %	+4,7	+7,1	0,056
<i>0,5–1 балл</i>			
• исходно	31 (72,1)	30 (71,4)	0,385
• конец наблюдения	31 (72,1)	31 (73,8)	
• степень изменения, %	0	+2,4	0,265
<i>Более 1,5 баллов</i>			
• исходно	5 (11,6)	6 (14,3)	0,734
• конец наблюдения	7 (16,3)	8 (19,0)	
• степень изменения, %	+4,7	+4,8	0,672
<i>Ремоделирование сердца</i>			
<i>ИММЛЖ, кг/м²:</i>			
• исходно	109 (100–116)	111 (95–119)	0,595
• конец наблюдения	111 (103–117)	116 (100–125)	
• степень изменения, %	+1,8	+4,5	0,069
<i>ГЛЖ, абс. (%):</i>			
• исходно	23 (53,5)	21 (50,0)	0,585
• конец наблюдения	25 (58,1)	27 (64,2)	
• степень изменения, %	+4,7	+14,3	0,042

В связи с этим мы провели клиническое исследование, в котором сравнили основные параметры нефро- и кардиопротекции на фоне 2 типов диет: МБД + СП + КА и МБД + КА соответственно. По нашим данным, включение СП в диету способствует замедлению снижения СКФ, мышечной массы тела, увеличения ГЛЖ и ИА (жесткости) сосудов, снижению концентрации мочевины сыворотки крови, холестерина и фосфора.

Сходные данные получили L. Azadbakht и соавт. в перекрестном рандомизированном клиническом исследовании с участием 14 человек. Авторы изучили 2 диеты, содержащие 0,8 г/кг белка в каждой фазе испытания, в течение 7 нед: одна диета содержала 70% животных и 30% растительных белков, а другая – 35% животных белков, 35% СП и 30% других растительных белков. В этом исследовании авторы определили, что потребление СП по сравнению с животным белком снижает уровень азота мочевины в крови, протеинурию, уровень натрия и сывороточный креатинин [14].

В другом продольном рандомизированном клиническом исследовании, проведенном теми же авторами, у 41 пациента с диабетом 2-го типа с нефропатией 2 диеты, такие как в вышеупомянутом исследовании, применяли на протяжении 4 лет. Потребление СП значительно улучшило показатели протеинурии и креатинина [4].

В то же время P. Deibert и соавт. в исследовании, целью которого постановили определить «краткосрочный эффект применения заменителя пищи, богатого соевым белком, на почечные параметры» у пациентов с метаболическим синдромом, обнаружили, что СКФ и почечный плазменный кровоток у больных с метаболическим синдромом значительно повышались после приема 1 г белка (содержащего 83% СП) на 1 кг массы тела коммерческого препарата (соевый йогурт–мед). Однако белок соевого продукта в количестве 0,3 г белка на 1 кг массы тела не оказал значительного влияния на функцию почек [15].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M. Entezari и соавт. установили, что использование цельной сои за 6 мес дает умеренный эффект улучшения функции почек у женщин с предгипертензивной постменопаузой с пониженной функцией почек [16].

В метаанализе 9 рандомизированных контролируемых исследований J. Zhang и соавт. выявили, что употребление СП по сравнению с животным белком значительно улучшает показатель сывороточного креатинина и концентрацию фосфора в сыворотке крови у пациентов до диализа [17].

В другом метаанализе 12 исследований (280 участников) Z. Jing и Y. Wei-Jie указали, что употребление сои также связано со значительным снижением протеинурии, концентрации сывороточного креатинина, C-реактивного белка и фосфора в сыворотке крови в подгруппе преддиализа, однако сывороточный фосфор и C-реактивный белок не изменились в подгруппе диализа. В группе, получавшей сою, азот мочевины в крови оказался значительно снижен по сравнению с контролем [18].

В то же время исследования, проведенные на животных моделях, помогли определить основные молекулярные механизмы, которые могут играть роль в положительном влиянии СП на почечные параметры. Для изучения механизмов воздействия сои на прогрессирование ХБП J. Trujillo и соавт. в эксперименте оценивали протеинурию, структурные поражения почек, экскрецию нитратов с мочой (UNO₂-/NO₃V), клиренс креатинина, а также уровни белка и мРНК кавеолина-1, эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и нейрональной NO-синтазы (nNOS) у крыс. Крысы питались 20% СП или казеином в течение 160 дней. Обнаружено, что у крыс, получавших сою, диета улучшает функцию почек, протеинурию и UNO₂-/NO₃V, а также снижает интерстициальный фиброз, гломерулосклероз, экстракапсулярную пролиферацию и расширение канальцев. Таким образом, авторы пришли к выводу, что защитное влияние СП на почки, по-видимому, связано с увеличением выработки NO и сверхэкспрессией кавеолина-1 [11].

Чтобы определить, может ли СП изменить прогрессирование первичного заболевания почек у крыс, D. Fair и соавт. оценивали рост кист, фиброз, выработку простагландина E₂ (ПГЕ₂) между двумя группами, потреблявшими казеин и диету на основе СП на протяжении 1 или 3 нед. Почечный фиброз значительно снизился (на 22 и 38% через 1 и 3 нед соответственно), а рост кист оказался на 34% меньше через 3 нед в группе, получавшей СП. Ингибирование продукции ПГЕ₂, которое наблюдается в пораженных почках, улучшилось в группе, употребляющей СП, а также зафиксировано *ex vivo* высвобождение ПГЕ₂ на 31–32% выше в этой группе по сравнению с крысами, получавшими казеин. Эти данные свидетельствуют о том, что развитие болезни на начальной стадии ХБП замедляется при употреблении в пищу СП по сравнению с казеином [19].

H. Aukema и соавт. исследовали влияние СП на IGF-1 у крыс. Крысам ввели рацион на основе СП или казеина в течение 6 нед. Вес почек, размер кист, содержание воды, мочевины сыворотки крови, почечный IGF-1 и креатинин были ниже, а клиренс креатинина – выше у животных, получавших СП. В результате соевый белок по сравнению с казеином замедлял развитие болезни у крыс и снижал уровень IGF-1, который может играть роль в патогенезе заболевания почек [20].

В исследовании E. Grunz-Borgmann и соавт. самцы крыс, у которых развилась возрастная нефропатия, получили диету с казеином или соевым белком начиная с 16 мес жизни (вмешательство на поздних сроках жизни), а структуру и функцию почек оценивали в 20 мес. Соевая диета существенно не влияла на массу тела, но оказывала ренопротективное действие, что оценивали по снижению протеинурии, увеличению СКФ и уменьшению молекулы-1 повреждения почек в моче (Kim-1). Почечный фиброз, оцениваемый по содержанию гидроксипролина, уменьшался на соевой диете, как и некоторые индикаторы воспаления. Секвенирование РНК выявило несколько кандидатов на ренопротективные эффекты сои, включая снижение интенсивности экспрессии Twist2 – основного фактора транскрипции, который, как предполагают, может регулировать экспрессию нескольких генов, связанных с почечной дисфункцией. Экспрессия Twist2 повышается при старении почек и ограничена дистальными канальцами. В совокупности эти данные демонстрируют ренопротективный потенциал СП, предположительно за счет уменьшения выраженности воспаления и фиброза, и определяют Twist2 как новый медиатор почечной дисфункции, на который может влиять СП [21].

Таким образом, большинство исследований на животных и людях показало, что СП по сравнению с животным белком может улучшить работу почек. Соя считается уникальной пищей, которая содержит ряд питательных веществ, сложные углеводы, растительный белок, растворимые и нерастворимые волокна, олигосахариды, фотохимические вещества, особенно изофлавоны, и минералы, поэтому пока точно не ясно, какое именно соединение отвечает за ее положительные эффекты [4, 7].

Отсутствие влияния диеты на некоторые почечные маркеры, вероятно, может быть связано с тем, что в описанные выше исследования включали участников с относительно нормальной функцией почек или с низким потреблением СП. Именно поэтому необходимы дальнейшие исследования среди пациентов с более низкой функцией почек и большим количеством потребляемого СП для проверки влияния соевого белка на функцию почек у больных ХБП.

Заключение

СП, вероятно, является ценным заменителем животного белка, и его можно рассматривать как полезную дополнительную опцию для улучшения нефро- и кардиопротекции МБД при ХБП.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Протокол №09-17 от 16.09.2017. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, Protocol No. 09-17 of 16.09.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АД – артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИА – индекс аугментации

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КА – кетоаналоги

МБД – малобелковая диета

ПГЕ₂ – простагландин E₂

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СП – соевый протеин

ХБП – хроническая болезнь почек

IGF-1 – insulin-like growth factor-1 (инсулиноподобный фактор роста-1)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guide-line for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.73
- Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN, et al. Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines? *BMC Nephrol.* 2016;17(1):1-13. DOI:10.1186/s12882-016-0275-x
- Rysz J, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease. *Nutrients.* 2017;9(5):495. DOI:10.3390/nu9050495
- Rafieian-Kopaei M, Beigrezaei S, Nasri H, Kafeshani M. Soy Protein and Chronic Kidney Disease: An Updated Review. *Int J Prev Med.* 2017;8:105. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_244_17
- Ahmed MS, Calabria AC, Kirsztajn GM. Short-term effects of soy protein diet in patients with proteinuric glomerulopathies. *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):150-9. DOI:10.1590/s0101-28002011000200006
- Tamadon MR, Zahmatkesh M, Beladi Mousavi SS. Administration of antioxidants in chronic kidney disease. *J Nephropharmacol.* 2015;4(1):9-11.
- Friedman M, Brandon DL. Nutritional and health benefits of soy proteins. *J Agric Food Chem.* 2001;49(3):1069-86. DOI:10.1021/jf0009246
- Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr.* 2004;134(8):1874-80. DOI:10.1093/jn/134.8.1874
- Javanbakht MH, Sadria R, Djalali M, et al. Soy protein and genistein improves renal antioxidant status in experimental nephrotic syndrome. *Nefrologia.* 2014;34(4):483-90. DOI:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12051
- Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):657-70. DOI:10.1681/ASN.2013080905
- Trujillo J, Ramirez V, Pérez J, et al. Renal protection by a soy diet in obese Zucker rats is associated with restoration of nitric oxide generation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288(1):F108-16. DOI:10.1152/ajprenal.00077.2004
- Ahmed MS, Calabria AC, Kirsztajn GM. Short-term effects of soy protein diet in patients with proteinuric glomerulopathies. *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):150-9. DOI:10.1590/s0101-28002011000200006
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/ehs151
- Azadbakht L, Esmailzadeh A. Soy-protein consumption and kidney-related biomarkers among type 2 diabetics: A crossover, randomized clinical trial. *J Ren Nutr.* 2009;19(6):479-86. DOI:10.1053/j.jrn.2009.06.002
- Deibert P, Lutz L, König D, et al. Acute effect of a soy protein-rich meal-replacement application on renal parameters in patients with the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(4):527-34.
- Entezari MH, Hadi A, Kafeshani M. Effects of dietary approaches to stop hypertension diet versus usual dietary advice on glycemic indices in women at risk for cardiovascular disease: a randomized controlled clinical trial. *J Renal Inj Prev.* 2017;6(3):205-9. DOI:10.15171/jrip.2017.39
- Zhang J, Liu J, Su J, Tian F. The effects of soy protein on chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(9):987-93. DOI:10.1038/ejcn.2014.112
- Jing Z, Wei-Jie Y. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2016;35(1):117-24. DOI:10.1016/j.clnu.2015.03.012
- Fair DE, Ogborn MR, Weiler HA, et al. Dietary soy protein attenuates renal disease progression after 1 and 3 weeks in Han: SPRD-cy weanling rats. *J Nutr.* 2004;134(6):1504-7. DOI:10.1093/jn/134.6.1504
- Aukema HM, Housini I. Dietary soy protein effects on disease and IGF-I in male and female Han: SPRD-cy rats. *Kidney Int.* 2001;59(1):52-61. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.00465.x
- Grunz-Borgmann EA, Nichols LA, Spagnoli S, et al. The renoprotective effects of soy protein in the aging rat kidney. *Med Res Arch.* 2020;8(3):10.18103/mra.v8i3.2065. DOI:10.18103/mra.v8i3.2065

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022



Роль биопсии почки в определении тактики ведения пациентов ревматологического отделения: ретроспективное исследование

В.А. Коханчук¹, А.В. Скворцов², Е.М. Шеголева¹, Е.И. Кузнецова¹, П.И. Новиков¹, Е.С. Столяревич³,
В.А. Варшавский¹, С.В. Моисеев^{1,2}, Н.М. Буланов^{✉1}

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Поражение почек – частое проявление системных ревматологических заболеваний. Несмотря на то что биопсия является «золотым стандартом» диагностики поражения почек, этот метод еще не вошел в стандартную практику ревматологических отделений.

Цель. Определить диагностическую ценность биопсии почки у пациентов ревматологического отделения многопрофильного стационара и оценить ее влияние на тактику ведения пациентов.

Материалы и методы. Нами проведена ретроспективная оценка историй болезни и протоколов морфологического исследования биоптатов почки пациентов ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». У всех пациентов наблюдалось поражение почек, в связи с этим выполнена пункционная биопсия почки либо повторная экспертная оценка готовых препаратов ткани почки.

Результаты. За период с июня 2016 по октябрь 2021 г. в ревматологическом отделении проходили стационарное лечение 3110 пациентов, среди них морфологическое исследование ткани почки было выполнено 63 (2%) пациентам. Среди включенных в исследование 63 пациентов 20 (32%) – мужчины. Средний возраст пациентов составил 42,5±13,9 года. Наиболее частыми предварительными диагнозами до проведения биопсии были васкулит, ассоциированный с антителами к цитоплазме нейтрофилов ($n=17$), системная красная волчанка ($n=12$), АА-амилоидоз, ассоциированный с воспалительными заболеваниями суставов ($n=7$). У 14 (22%) пациентов диагноз основного заболевания на момент выполнения биопсии был неясен. У 38 (78%) из 49 пациентов с установленным предварительным диагнозом морфологические изменения в ткани почки соответствовали наиболее ожидаемым вариантам поражения, ассоциированного с основным заболеванием. Однако в 11 (22%) случаях морфологические находки в биоптате стали основанием для пересмотра диагноза и изменения тактики ведения. У всех 14 пациентов с неясным диагнозом биопсия позволила верифицировать основное заболевание. Осложнение пункции в виде образования гематомы по данным ультразвукового исследования было зарегистрировано у 18 (31%) пациентов, что стало показанием к назначению трансфузии препаратов крови 2 пациентам.

Заключение. Исследование демонстрирует существенную ценность и в целом высокую безопасность пункционной биопсии почки у пациентов ревматологического профиля и обосновывает ее более широкое внедрение в практику ведения этой категории пациентов.

Ключевые слова: ревматологические заболевания, пункционная биопсия, системные васкулиты, системная красная волчанка, гломерулонефрит, амилоидоз, гематома

Для цитирования: Коханчук В.А., Скворцов А.В., Шеголева Е.М., Кузнецова Е.И., Новиков П.И., Столяревич Е.С., Варшавский В.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М. Роль биопсии почки в определении тактики ведения пациентов ревматологического отделения: ретроспективное исследование. Терапевтический архив. 2022;94(6):763–768. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201565

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Буланов Николай Михайлович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, зам. дир. Института клинической медицины по учебной и клинической работе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Тел.: +7(919)100-22-79; e-mail: nmbulanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Коханчук Валерия Андреевна – студентка Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0003-1827-1100

Скворцов Алексей Вячеславович – ординатор каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-8743-5207

Шеголева Елена Маратовна – врач-ревматолог ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0002-6364-4722

Кузнецова Екатерина Ильинична – врач-ревматолог ревматологического отделения Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0002-7857-6320

Новиков Павел Игоревич – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0003-0148-5655

✉ **Nikolay M. Bulanov.** E-mail: nmbulanov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3989-2590

Valeria A. Kokhanchuk. ORCID: 0000-0003-1827-1100

Alexey V. Skvortsov. ORCID: 0000-0001-8743-5207

Elena M. Shchegoleva. ORCID: 0000-0002-6364-4722

Ekaterina I. Kuznetsova. ORCID: 0000-0002-7857-6320

Pavel I. Novikov. ORCID: 0000-0003-0148-5655

Impact of kidney biopsy on the management of patients in the rheumatology department: retrospective study

Valeria A. Kokhanchuk¹, Alexey V. Skvortsov², Elena M. Shchegoleva¹, Ekaterina I. Kuznetsova¹, Pavel I. Novikov¹, Ekaterina S. Stoliarevich³, Vladimir A. Varshavsky¹, Sergey V. Moiseev^{1,2}, Nikolay M. Bulanov³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Background. Kidney involvement is a common manifestation of the systemic autoimmune rheumatic diseases. Kidney biopsy is the “gold standard” for the diagnosis of kidney diseases, however this method has not yet become the standard-of-care in rheumatology practice.

Aim. To assess the diagnostic value of kidney biopsy in the management of patients of the rheumatology department.

Materials and methods. In this retrospective observational study we analyzed the medical documentation including kidney morphology findings in the patients of the Department of Rheumatology at Tareev Clinic of Internal Diseases. All patients included in the research had signs of kidney involvement and had undergone needle biopsy of the kidney or re-evaluation of the kidney tissue received previously.

Results. From June 2016 to October 2021, 3110 patients were admitted to the rheumatology department. Among them 63 (2%) underwent kidney biopsy and were included in the study. Twenty (32%) were male. Mean age was 42.5±13.9 years. The most common preliminary diagnoses before kidney biopsy were ANCA-associated vasculitis ($n=17$), systemic lupus erythematosus ($n=12$), and AA-amyloidosis associated with inflammatory joint diseases ($n=7$). In 14 (27%) patients diagnosis was unspecified at the time of biopsy. Among 49 patients with established preliminary diagnosis morphological findings were in line 38 (78%) with the pre-liminary diagnosis. However, in 11 (22%) patients morphological findings resulted in the change of the diagnosis. In all 14 patients with unspecified condition kidney biopsy helped to establish clinical diagnosis. Ultrasound evaluation demonstrated hematoma formation in 18 (31%) patients, and among them two required blood component transfusions.

Conclusion. Our study demonstrates significant value and safety of kidney biopsy in the patients with autoimmune rheumatic conditions. We suggest that kidney biopsy should be implemented in the management of this category of patients.

Keywords: rheumatic diseases, needle biopsy, systemic vasculitis, systemic lupus erythematosus, glomerulonephritis, amyloidosis, hematoma

For citation: Kokhanchuk VA, Skvortsov AV, Shchegoleva EM, Kuznetsova EI, Novikov PI, Stoliarevich ES, Varshavsky VA, Moiseev SV, Bulanov NM. Impact of kidney biopsy on the management of patients in the rheumatology department: retrospective study. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2022;94(6):763–768. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201565

Введение

Поражение почек часто наблюдают у пациентов с различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) [1, 2]. При многих из них почечный процесс является проявлением основного заболевания, в частности при АНЦА (антитела к цитоплазме нейтрофилов)-ассоциированных васкулитах (ААВ) вовлечение почек наблюдают в зависимости от нозологической формы заболевания у 22,7–96,9% пациентов, при системной красной волчанке (СКВ) в 7–31% случаев болезнь манифестирует с поражения почек, у 31–48% пациентов нефрит развивается в течение первых 5 лет после установки диагноза [3, 4]. Частым осложнением плохо контролируемых воспалительных заболеваний суставов является АА-амилоидоз [5]. Кроме того, вклад в поражение почек могут вносить применение некоторых лекарственных препаратов (ингибиторов кальциневрина, нестероидных противовоспалитель-

ных препаратов) и развитие инфекций на фоне длительной иммуносупрессивной терапии. Значимость этой проблемы в целом обусловлена тем, что развитие почечной дисфункции у пациентов с ИВРЗ не только усугубляет течение болезни, но и оказывает влияние на общий прогноз.

Биопсия остается «золотым стандартом» диагностики патологии почек. Однако, несмотря на тенденцию к расширению показаний для выполнения пункционной биопсии почки в нефрологической практике, этот метод существенно реже применяют при обследовании пациентов ревматологического профиля с поражением почек. При этом биопсия почки входит в число рекомендуемых методов обследования пациентов с ИВРЗ при наличии признаков поражения почек, в частности при СКВ или ААВ, поскольку морфологическая картина позволяет не только подтвердить диагноз, но и оценить прогноз заболевания и определить оптимальную тактику ведения [6–9]. Несмо-

Информация об авторах / Information about the authors

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0402-8348

Варшавский Владимир Анатольевич – врач-патологоанатом централизованного патологоанатомического отделения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0002-5855-3092

Моисеев Сергей Валентинович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7232-4640

Ekaterina S. Stoliarevich. ORCID: 0000-0002-0402-8348

Vladimir A. Varshavsky. ORCID: 0000-0002-5855-3092

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

тра на опасения, которые могут возникать у врачей разных специальностей в отношении безопасности биопсии почки, осложнения встречаются достаточно редко [10]. К сожалению, в отечественной практике морфологическое исследование ткани почки еще не вошло в стандартный спектр обследований пациентов с поражениями почек ревматологического стационара.

Цель исследования – определение диагностической ценности биопсии почки у пациентов ревматологического стационара и оценка ее влияния на тактику ведения пациентов.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены пациенты, проходившие стационарное лечение в ревматологическом отделении Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с 2016 по 2021 г. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, диагноз ревматологического заболевания на момент поступления, выполнение биопсии почки и/или морфологического исследования ткани почки за время госпитализации. Основные показания для морфологического исследования биоптата почки: диагностика заболевания при неустановленном или неподтвержденном диагнозе, уточнение характера поражения почек при установленном ранее диагнозе ревматологического заболевания, неэффективность терапии при установленном диагнозе. Исследование биопсийного материала выполнялось по стандартной методике с выполнением светооптической микроскопии и иммуногистохимического исследования на базе централизованного патологоанатомического отделения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ №52». Данные получены при анализе электронного архива и выписных эпикризов пациентов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

У всех пациентов были проанализированы данные о традиционных маркерах поражения почек на момент выполнения морфологического исследования: данные микроскопии мочевого осадка, концентрация белка в утренней порции мочи, суточная протеинурия, уровень креатинина плазмы крови. Расчетную скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле СКД-ЕРІ. Критерием быстро прогрессирующего характера течения почечного процесса считали нарастание концентрации креатинина сыворотки в более чем 2 раза за менее чем 3 мес. Диагноз острого повреждения почек (ОПП) устанавливали в соответствии с критериями KDIGO 2012 и проектом российских клинических рекомендаций [11, 12].

В исследовании фиксировали частоту осложнений, которые развивались в результате биопсии почки. В качестве серьезных расценивали те осложнения, которые потребовали дополнительного вмешательства: лекарственных назначений, трансфузии крови или ее компонентов, оперативного лечения.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Jampvi 2.2.5. При статистической обработке данных использовались тест Шапиро–Уилка для определения нормальности распределения. Количественные переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения в случаях нормального распределения или медианы и межквартильного диапазона – для распределения, отличного от нормального. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и частот.

Результаты

За период с июня 2016 по октябрь 2021 г. в ревматологическом отделении проходили стационарное лечение 3110 пациентов с ИВРЗ. Морфологическое исследование (либо пересмотр препаратов почки) было выполнено 63 (2%) пациентам, что в среднем составило 1,7 случая в месяц. При этом биопсия почки была выполнена 58 пациентам, среди них 50 (86%) исследование было выполнено впервые, а 8 (14%) – повторно. Также за этот период значение гистологических препаратов 4 пациентов подверглось повторному пересмотру. Среди включенных в исследование пациентов было 20 (32%) мужчин. Средний возраст пациентов составлял $42,5 \pm 13,9$ года.

Наиболее частыми клиническими диагнозами на момент поступления, до выполнения биопсии почки, были ААВ (17), СКВ (12), АА-амилоидоз, ассоциированный с ИВРЗ (7) (табл. 1). У 14 (22%) пациентов диагноз основного заболевания на момент выполнения биопсии был неясен. Для верификации диагноза основного заболевания биопсия выполнена 34 (54%) пациентам, для уточнения характера поражения почек при установленном ранее диагнозе ревматологического заболевания – 25 (40%) пациентам, при неэффективности терапии проявлений почечного процесса при установленном ранее диагнозе – 4 (6%) пациентам.

Наиболее частыми проявлениями поражения почек на момент выполнения биопсии были протеинурия $\geq 0,3$ г/л у 33 (52%) пациентов, которая в 11 (12%) случаях достигала нефротического уровня, и эритроцитурия – у 44 (70%) пациентов. Медиана уровня креатинина сыворотки крови на момент выполнения морфологического исследования составила 131,0 (89,3; 222,7) мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ – 47,0 (23,0; 79,5) мл/мин/1,73 м². У 3 пациентов за время госпитализации или непосредственно перед ней диагностировано ОПП. У 10 (15%) пациентов наблюдали картину быстро прогрессирующего нефритического синдрома. На момент выполнения биопсии почки 1 пациентка получала лечение гемодиализом.

Морфологические и клинические диагнозы, установленные по результатам исследования биоптатов почки, представлены в табл. 1. У пациентов с ААВ наиболее часто выявляли характерную для этого заболевания картину экстракапиллярного гломерулонефрита (ЭКГН) 3 типа, фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и диффузного глобального гломерулосклероза. Однако у 1 из них описана картина мембранопротрофиеративного гломерулонефрита (МППН) и у 1 – картина тромботической микроангиопатии (ТМА), что стало основанием для пересмотра диагноза. У 7 из 12 пациентов с предполагаемой СКВ выявлены различные классы волчаночного нефрита (ВН), а еще в 1 случае морфологические изменения позволили диагностировать нефропатию на фоне антифосфолипидного синдрома. При этом у 1 пациента диагноз был пересмотрен в пользу IgA-нефропатии, еще у 1 пациентки светооптическая картина позволила предположить наследственную нефропатию, ассоциированную с дефектами молекул коллагена IV типа. У 5 из 7 пациентов с предполагаемым вторичным АА-амилоидозом в препарате отмечалось отложение амилоида, что подтверждало диагноз. У 2 пациентов по результатам морфологического исследования диагноз почечной патологии изменен в пользу пролиферативных форм хронического гломерулонефрита. По результатам биопсии наиболее частыми причинами поражения почек у пациентов ревматологического стационара оказывались ААВ (29%), IgA-нефропатия (17%) и АА-амилоидоз (9%).

Таблица 1. Варианты морфологической картины нефропатии, выявленные при различных ревматических заболеваниях (n)
Table 1. Variants of the morphological picture of nephropathy identified in various rheumatic diseases (n)

Клинический диагноз до биопсии	Морфологическая картина	Клинический диагноз после биопсии
ААВ (17)	ЭКГН 3-го типа (12). ФСГС (1). Диффузный глобальный и сегментарный гломерулосклероз (2)	ААВ (15)
	МПГН (1)	Гипокомплементемический уртикарный васкулит (1)
	ТМА (1)	Атипичный ГУС (1)
СКВ (12)	ВН 2-го класса (2). ВН 3-го класса (4). ВН 4-го класса (1). ФСГС (1)	СКВ (8)
	ФСГС с элементами ишемической нефропатии (1)	СКВ, АФС-нефропатия (1)
	ФСГС (1)	Вторичный ФСГС (1)
IgA-васкулит (5)	IgA-нефропатия (1)	IgA-нефропатия (1)
	Наследственная нефропатия (1)	Наследственная нефропатия (1)
АА-амилоидоз, ассоциированный с ИВРЗ (7)	IgA-нефропатия (5)	IgA-васкулит (5)
	АА-амилоидоз (5)	АА-амилоидоз, ассоциированный с ИВРЗ (5)
	IgA-нефропатия (1)	IgA-нефропатия (1)
Ревматоидный артрит (3)	Диффузный пролиферативный ГН (1)	Хронический ГН, ассоциированный с ИВРЗ (1)
	ЭКГН 3-го типа (1)	ААВ (1)
	IgA-нефропатия (1)	Ревматоидный артрит, ассоциированная IgA-нефропатия (1)
Серонегативная спондилоартропатия (1)	АА-амилоидоз (1)	АА-амилоидоз, ассоциированный с ревматоидным артритом (1)
	ФСГС (1)	Серонегативная спондилоартропатия, вторичный ФСГС (1)
Гипокомплементемический уртикарный васкулит (1)	IgA-нефропатия (1)	IgA-нефропатия (1)
Криоглобулинемический васкулит (2)	МПГН (2)	Криоглобулинемический васкулит (2)
АФС (1)	Острый канальцевый некроз (1)	
	Острый ТИН лекарственной этиологии (1)	
	ЭКГН 3-го типа (2)	ААВ (2)
Диагноз на момент биопсии неясен (14)	ТМА (1)	ТМА неуточненной этиологии (1)
	ТИН (1)	Хронический ТИН (1)
	Глобальный нефросклероз (1)	Хроническая почечная недостаточность неуточненной этиологии (1)
	ЭКГН 2-го типа (1)	IgA-нефропатия (1)
	IgA-нефропатия (2)	IgA-нефропатия (2)
	ВН V класса (1)	СКВ (1)
	ТИН (1)	Хронический ТИН (1)
	Диффузный склерозирующий ГН (1)	Вторичный ФСГС (1)
	Без патологических изменений (1)	Нет данных за ИВРЗ (1)
	Диабетический нефроангиосклероз (1)	Сахарный диабет 2-го типа (1)
ТМА (1)	ТМА, ассоциированная со злокачественной гипертензией (1)	

Примечание. АФС — антифосфолипидный синдром, ГН — гломерулонефрит, ГУС — гемолитико-уремический синдром, ТИН — тубуло-интерстициальный нефрит.

Наиболее частыми причинами развития нефротического синдрома у пациентов были АА-амилоидоз (5 из 11 случаев) и ВН (4 из 11), быстро прогрессирующего нефритического синдрома – ААВ (5 из 10 случаев) и МПГН (2 из 10). У пациентов с острым повреждением почек (3) были диагностированы МПГН (2) и ТМА (1).

В целом пересмотр предварительного клинического диагноза по результатам морфологического исследования произведен в 11 (22%) из 49 случаев (см. табл. 1), что стало основанием для изменения лечебной тактики. А среди 14 (22%) пациентов, диагноз у которых до биопсии был неясен, морфологическое исследование позволило верифицировать характер патологического процесса в 13 случаях, в 1 – исключить поражение почек.

Образование гематомы после пункционной биопсии почки по данным ультразвукового исследования (УЗИ) зарегистрировано у 18 (31%) пациентов. При этом специальное изменение лечебной тактики в отношении осложненной биопсии потребовалось 7 (12%) пациентам, среди которых 5 проводили консервативную гемостатическую терапию, 2 (3%) – трансфузию препаратов крови. Хирургическое вмешательство для коррекции осложнения не потребовалось ни в одном из наблюдений. При использовании бинарной логистической регрессии не установлено статистически значимых ассоциаций между развитием гематомы и женским полом (отношение шансов – ОШ 2,64, 95% доверительный интервал – ДИ 0,69–10,07), возрастом (ОШ 0,99, 95% ДИ 0,96–1,04), концентрацией креатинина (ОШ 1,00, 95% ДИ 0,99–1,01), развитием ОПП (ОШ 0,84, 95% ДИ 0,07–10,06), нефротического синдрома (ОШ 1,48, 95% ДИ 0,34–6,47) или быстро прогрессирующего нефритического синдрома (ОШ 2,60, 95% ДИ 0,59–11,49).

Обсуждение

В нашем исследовании представлен опыт применения биопсии почки в практике ревматологического отделения и оценено ее значение в диагностике и определении тактики ведения ИВРЗ. Особенностью работы является использование данных пациентов непрофильного нефрологического отделения, где биопсия почки – рутинное диагностическое вмешательство.

Попытка установления варианта поражения почек у пациентов с ИВРЗ без морфологической верификации может приводить к диагностическим ошибкам и выбору некорректной тактики ведения. В свою очередь, это может оказывать негативное влияние на почечную и общую выживаемость пациентов. Представленные результаты демонстрируют, что далеко не во всех случаях обнаруженный вариант поражения ткани почки соответствовал ожидаемому. Более чем у 20% пациентов с предполагаемыми ААВ, СКВ, ассоциированным с ИВРЗ АА-амилоидозом результаты морфологического исследования позволили пересмотреть диагноз основного заболевания. Более того, у части пациентов обнаруживались заболевания, не относящиеся к ИВРЗ, в частности различные варианты тромботической микроангиопатии и наследственная нефропатия.

Опыт аналогичных исследований с акцентом на поражение почек в рамках ИВРЗ в отечественной литературе ограничен. В работе А.В. Беспаловой и соавт. рассмотрено два клинических наблюдения повреждения почек при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите. В обоих случаях была выполнена биопсия почки и продемонстрирована важность гистологического исследования для диагностики и определения прогноза пациентов [13]. В другой отечественной работе продемонстрировано, что доля АА-амилоидоза в структуре поражения почек у пациентов с ревматоидным артритом составляет не более 50% [14].

Следует помнить, что, несмотря на совершенствование методов неинвазивной диагностики, морфологическое исследование показано большинству пациентов с ИВРЗ при выявлении признаков поражения почек. Основной целью исследования при этом является не только подтверждение диагноза основного заболевания, но и оценка почечного прогноза [15, 16]. Кроме того, биопсия почки даже при подтверждении диагноза основного заболевания зачастую позволяет определить степень активности иммунного воспаления и выраженность склеротических изменений в ткани почки, что дает возможность оптимизировать тактику лечения пациентов.

Среди изученных нами случаев изменение диагноза происходило не только в подгруппе наблюдений, в которых биопсия почки выполнялась пациенту впервые, но и при повторном выполнении биопсии, и при повторном исследовании готовых микропрепаратов. Представленные данные могут дополнительно свидетельствовать не только о важности морфологического исследования тканей почки, но и о возможной пользе повторной биопсии и экспертной переоценки готовых микропрепаратов.

Важным фактором, ограничивающим выполнение биопсии почки, является опасение в отношении возможных нежелательных явлений, связанных с инвазивностью процедуры. Так, в 1980-е годы, по данным некоторых авторов, признаки кровотечения после пункционной биопсии почки обнаруживались до 76,4% наблюдений по данным УЗИ [17]. Однако в настоящее время при соблюдении протокола выполнения пункции почки осложнения наблюдаются достаточно редко. Так, по данным D. Moledina и соавт., при острой болезни почек кровотечения, требовавшие гемотрансфузии, наблюдались в 8% случаев, ангиохирургическое вмешательство – в 2%, повторное УЗИ почек на основании клинической картины требовалось 20% пациентов для исключения осложнений, гематома обнаруживалась в 7% случаев [18]. Среди амбулаторных пациентов, по данным M. Wopani и соавт., серьезные кровотечения наблюдались у 1,0% против 3,8% у госпитализированных, что может объясняться большей тяжестью общего состояния в этой группе [19]. Эти данные, особенно в отношении частоты гемотрансфузий как жесткой конечной точки, согласуются с данными, полученными нами. Некоторые отличия в наблюдаемой частоте выявления осложнений могут быть обусловлены различиями в протоколах наблюдения пациентов после вмешательства в медицинских организациях, в которых проводились исследования, а также незначительными различиями в трактовке тяжести осложнений.

Ограничениями нашего исследования являются относительно небольшая выборка пациентов, ретроспективный характер исследования, в связи с чем представлялось трудным объективно оценить и стандартизировать определенные некоторых клинико-лабораторных данных. Кроме того, морфологическое исследование проводили специалисты разных центров. В то же время сильной стороной работы, отличающей ее от других подобных исследований, является изучение данных пациентов ревматологического отделения, где биопсия почки не вошла в стандарт обследования.

Заключение

Проведенное нами исследование демонстрирует необходимость выполнения биопсии почки у пациентов ревматологического профиля с выявленными признаками поражения почек. Результаты морфологического исследования позволяют в ряде случаев радикально пересмотреть диагноз основного заболевания и тактику ведения пациентов. В целом ведение пациентов с ИВРЗ требует междисциплинарного сотрудничества и применения всего арсенала.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ААВ – АНЦА-ассоциированный васкулит
АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов
ВН – волчаночный нефрит
ДИ – доверительный интервал
ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания
МПГН – мембранопролиферативный гломерулонефрит
ОПП – острое повреждение почек

ОШ – отношение шансов
СКВ – системная красная волчанка
ТМА – тромботическая микроангиопатия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз
ЭКГН – экстракапиллярный гломерулонефрит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(4):571-84. DOI:10.1016/j.rdc.2018.06.008
- Mittal T, Rathi M. Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(8):834-44. DOI:10.1111/1756-185X.12424
- Буланов Н.М., Моисеев С.В., Новиков П.И., и др. Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;25(5):23-9 [Bulanov NM, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;25(5):23-9 (in Russian)].
- Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus.* 2020;29(9):1011-20. DOI:10.1177/0961203320932219
- Khellaf G, Benziane A, Kaci L, Benabadiji M. AA renal amyloidosis: Clinical observations over 20 years. *Clin Nephrol.* 2022;97(3):167-72. DOI:10.5414/CN110577
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-216924
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-36. DOI:10.1681/ASN.2010050477
- Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018;94(6):1177-88. DOI:10.1016/j.kint.2018.07.020
- Буланов Н.М., Добронравов В.А., Захарова Е.В. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Ссылка активна на 26.02.2022 [Bulanov NM, Dobronravov VA, Zakharova EV. Porazhenie почек pri ANTSA-assotsirovannykh vaskulitakh (ANTSA-assotsirovanny glomerulonefrit). Assotsiatsiya nefrologov Rossii. Available at: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Accessed: 26.02.2022 (in Russian)].
- Poggio ED, McClelland RL, Blank KN, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Native Kidney Biopsy Complications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(11):1595-602. DOI:10.2215/CJN.04710420
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron – Clinical Practice.* 2012;120(4). DOI:10.1159/000339789
- Смирнов А.В., Ватазин А.В., Полушин Ю.С. Проект клинических рекомендаций «Острое повреждение почек (ОПП)». Ассоциация нефрологов России. Режим доступа: <https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2021/02/ANCA.pdf>. Ссылка активна на 25.02.2022 [Smirnov AV, Vatazin AV, Polushin YuS. Proekt klinicheskikh rekomendatsii "Ostroee povrezhdenie pochek (OPP)". Assotsiatsiya nefrologov Rossii. Available at: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf. Accessed: 25.02.2022 (in Russian)].
- Беспалова А.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Столяревич Е.С. Роль нефробиопсии в диагностике нефропатии при воспалительных заболеваниях суставов. Клинические примеры и обзор литературы. *Нефрология и диализ.* 2020;22(3):406-15 [Bespalova AV, Kozlovskaya NL, Bondarenko TV, Stolyarevich ES. The role of nephrobiopsy in the diagnosis of nephropathy in patients with arthritis. Clinical cases and literature review. *Nephrology and Dialysis.* 2020;22(3):406-15 (in Russian)]. DOI:10.28996/2618-9801-2020-3-406-415
- Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В., и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите. *Терапевтический архив.* 2020;92(5):55-60 [Chebotareva NV, Gulyaev SV, Androsova TV, et al. Clinicopathological variants and risk factors for chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(5):55-60 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000604
- Томилина Н.А., Бирюкова Н.А., Фролова Н.Д., и др. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. *Нефрология и диализ.* 2018;19(4):466-77 [Tomilina NA, Biryukova LS, Frolova ND, et al. Clinical and morphological characteristics and prognosis of different histomorphological variants of rapidly progressing glomerulonephritis associated with ANCA-vasculitis. *Nephrology and Dialysis.* 2018;19(4):466-77 (in Russian)]. DOI:10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
- Добронравов В.А., Карунная А.В., Казимирчик А.В., Смирнов А.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты с доминирующим поражением почек: клинико-морфологическая презентация и исходы. *Нефрология.* 2019;23(6):29-44 [Dobronravov VA, Karunnaya AV, Kazimirchik AV, Smirnov AV. ANCA-associated vasculitis with dominant renal involvement: clinical and morphological presentation and outcomes. *Nephrology.* 2019;23(6):29-44 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-236-29-44
- Ralls PW, Barakos JA, Kaptein EM, et al. Renal Biopsy-Related Hemorrhage: Frequency and Comparison of CT and Sonography. *J Comput Assist Tomogr.* 1987;11(6):1031-4. DOI:10.1097/00004728-198711000-00021
- Moledina DG, Luciano RL, Kukova L, et al. Kidney Biopsy-Related Complications in Hospitalized Patients with Acute Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(11):1633-40. DOI:10.2215/CJN.04910418
- Bonani M, Seeger H, Weber N, et al. Safety of Kidney Biopsy when Performed as an Outpatient Procedure. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(3):310-22. DOI:10.1159/000515439

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022

Трудности диагностики и лечения поражения почек у пациента с генерализованным саркоидозом, перенесшего COVID-19

М.В. Лебедева[✉], Н.В. Чеботарева, В.Д. Бекетов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В представленном клиническом наблюдении отражены трудности дифференциальной диагностики прогрессирующего поражения почек у больного саркоидозом, перенесшего новую коронавирусную инфекцию. Дифференциальный круг включал интерстициальный нефрит как обострение основного заболевания, острое лекарственное поражение почек, острый гломерулонефрит. Нефробиопсия подтвердила диагноз острого саркоидозного тубулоинтерстициального нефрита с острым канальцевым некрозом. Своевременное назначение кортикостероидов привело к контролю саркоидозного процесса, восстановлению функции почек.

Ключевые слова: саркоидозный тубулоинтерстициальный нефрит, генерализованный саркоидоз, новая коронавирусная инфекция
Для цитирования: Лебедева М.В., Чеботарева Н.В., Бекетов В.Д. Трудности диагностики и лечения поражения почек у пациента с генерализованным саркоидозом, перенесшего COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(6):769–771. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201566

CASE REPORT

Diagnostic and treatment difficulties in kidney damage in the patient with generalized sarcoidosis during COVID-19. Case report

Marina V. Lebedeva[✉], Natalia V. Chebotareva, Vladimir D. Beketov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The presented clinical observation reflects the difficulties of differential diagnosis of progressive kidney damage in a patient with sarcoidosis who has undergone a new coronavirus infection. The differential circle included interstitial nephritis as an exacerbation of the underlying disease, acute drug-induced kidney injury, acute glomerulonephritis. Nephrobiopsy confirmed the diagnosis of acute sarcoid tubulointerstitial nephritis with acute tubular necrosis. Timely administration of corticosteroids led to the control of the sarcoidosis process, restoration of kidney function.

Keywords: sarcoidosis tubulo-interstitial nephritis, generalized sarcoidosis, new coronavirus infection

For citation: Lebedeva MV, Chebotareva NV, Beketov VD. Diagnostic and treatment difficulties in kidney damage in the patient with generalized sarcoidosis during COVID-19. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):769–771. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201566

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед врачами трудные вопросы ведения пациентов, имеющих коморбидную патологию. Приводим клиническое наблюдение пациента, перенесшего инфекцию COVID-19, течение и лечение которой способствовали развитию обострения саркоидоза с инициацией саркоидозной нефропатии.

Клиническое наблюдение

Пациент Т. 64 лет наблюдается с 2018 г. с морфологически верифицированным саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов (рентгенологическая стадия II). Гистологическая картина указывала на стабильное хроническое течение саркоидозного процесса со «штампованными» неказеозными гранулемами, перилимфатической диссеминацией, умеренно склерозированным интерстицием. Ввиду отсутствия признаков активности и прогрессирования заболевания лечение не проводилось. В анамнезе: гипертоническая болезнь с достижением кон-

троля над уровнем артериального давления (АД), избыточная масса тела (индекс массы тела 28). В 2019 г. выявлены критический стеноз аортального клапана и стеноз правой коронарной артерии (55–60%), установлен механический протез аортального клапана, выполнено аортокоронарное шунтирование, назначены варфарин, антагонист рецепторов ангиотензина II. Состояние пациента сохранялось удовлетворительным, не было признаков легочной и сердечной недостаточности, адекватно контролировалось АД, показатели креатинина крови были нормальными.

В апреле 2021 г. пациент перенес лабораторно подтвержденную инфекцию COVID-19 с выраженной интоксикацией, которая контролировалась применением парацетамола 1,0–1,5 г/сут в течение 7 дней. Выявлено вирусное поражение 10% площади легких, не сопровождавшееся признаками дыхательной недостаточности (ДН), проведен курс терапии фторхинолонами в течение 14 дней. Спустя 16 дней после завершения приема антибиотика внезапно отметил повторное повышение температуры тела до 39,5°C, слабость, умеренную

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лебедева Марина Валерьевна – доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(916)653-05-88; e-mail: lebedeva_m_v_2@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Бекетов Владимир Дмитриевич – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-6377-0630

[✉]Marina V. Lebedeva. E-mail: lebedeva_m_v_2@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Vladimir D. Beketov. ORCID: 0000-0002-6377-0630

одышку в покое, появление отеков лица, стоп. В лабораторных тестах: протеинурия 1,0 г/сут, гематурия 15–20 эритроцитов в поле зрения, нарастающая гиперкреатинемия 163–172 мкмоль/л. С предполагаемым диагнозом «острый гломерулонефрит» пациент госпитализирован по месту жительства, начата терапия левофлоксацином, цефалоспорином, валсартаном/Гипотиазидом в дозе 80/12,5 мг/сут. Несмотря на 17-дневную антибактериальную терапию, сохранялся субфебрилитет, не удавалось контролировать гипертонию. При переводе в нефрологический стационар констатировали признаки ДН, прогрессирующее повышение креатинина крови до 231–239 мкмоль/л в течение 4 дней, протеинурию 1,59 г/л, умеренные отеки лица, стоп, микрогематурию 20–25 эритроцитов в поле зрения, повышение АД до 180/100 мм рт. ст. Впервые выявлена периферическая лимфаденопатия в обеих подмышечных и паховых областях. В дифференциально-диагностический круг включены основные возможные причины развития нефритического синдрома и периферической лимфаденопатии: инфекции, в том числе протезированного клапана, прогрессирование саркоидоза с формированием саркоидозного поражения почек, лекарственное поражение почек, амилоидоз, лимфопролиферативные заболевания. Уровни прокальцитонина, антистрептококковых антител оставались нормальными, в биоптате прямой кишки не было амилоида, биопсия костного мозга – без патологии, фракция сердечного выброса – 64%. Показатели гемостазиограммы, уровень D-димера – в пределах нормы. Уровни кальция крови и суточной мочи, активность ангиотензинпревращающего фермента крови не демонстрировали повышения. Учитывая прогрессирующее повышение уровня сывороточного креатинина (табл. 1), усиление легочной диссеминации, увеличение внутригрудной лимфаденопатии, появление внутрибрюшной лимфаденопатии, наиболее вероятными причинами нефрологической патологии представлялись острое повреждение почек (ОПП) в результате перенесенной инфекции COVID-19, активность саркоидозного воспаления.

Выполнена нефробиопсия, показавшая зоны инфильтрации интерстиция воспалительными клетками с явлениями тубулиты до 2–3 лимфоцитов на срез канальца; в зонах инфильтрации определялись две незрелые гранулемы, состоящие из эпителиоидных многоядерных клеток с лимфоидноклеточной реакцией на периферии; в части канальцев отмечено повреждение эпителия с полной либо частичной утратой щеточной каймы и неравномерным снижением высоты эпителия, в просвете отдельных канальцев – слущенные эпителиальные клетки и клеточный дебрис, свидетельствующие об остром канальцевом некрозе. Площадь фиброза интерстиция и атрофии канальцев занимала не более 20% почечной паренхимы. Отсутствовало поражение клубочков (14 в препарате), амилоид в ткани почки не выявлен. Диагноз пересмотрен в пользу генерализованного саркоидоза с поражением легких, внутригрудных, внутрибрюшных, периферических лимфатических узлов, почек (гранулематозный тубулоинтерстициальный нефрит) в фазе активности. ОПП 2 стадии. Начата терапия глюкокортикостероидами (ГКС): преднизолон по 250 мг внутривенно трижды, затем метилпреднизолон 24 мг/сут 14 дней с последующим снижением на 4 мг/мес до поддерживающей дозы. Модифицирована нефропротективная терапия: назначены антагонисты кальциевых каналов (нифедипин пролонгированного действия 160 мг/сут), доза валсартана уменьшена до 40 мг/сут. Продолжено лечение варфарином с контролем международного нормализованного отношения. Через 7 дней отмечена положительная динамика в виде снижения креатинина крови до 159 мкмоль/л (расчет-

ная скорость клубочковой фильтрации – рСКФ 40 мл/мин), АД до 150/90 мм рт. ст., уменьшения отеков, одышки, гематурии. Через 14 дней креатинин крови составил 132 мкмоль/л (рСКФ 49 мл/мин). К концу 1-го месяца терапии регистрировались стабильно нормальный уровень АД, дальнейшее снижение креатинина крови – 123 мкмоль/л, признаков ДН не было. Через 4 мес терапии констатировали отсутствие отеков, одышки, гематурии, протеинурии, сывороточный креатинин составлял 112 мкмоль/л, существенно уменьшились легочная диссеминация, размеры внутригрудных, внутрибрюшных лимфатических узлов, купировалась периферическая лимфаденопатия, что послужило основанием для ступенчатого снижения дозы метилпреднизолона до поддерживающей (8 мг/сут) в течение последующих 4 мес. Дальнейшая положительная динамика саркоидозного процесса со стороны почек (см. табл. 1), легких, отмеченная через 9 мес, позволила завершить терапию ГКС и продолжить нефропротективное лечение. Результаты обследования пациента через 10 мес после перенесенной инфекции COVID-19 и обострения саркоидоза свидетельствовали в пользу ремиссии генерализованного саркоидозного процесса: объем легочной диссеминации уменьшился на 50%, нормализовались размеры всех групп лимфатических узлов, признаки ДН отсутствовали, регистрировались минимальная протеинурия, умеренная альбуминурия – 120 мг/сут, сывороточный креатинин составил 103 мкмоль/л, рСКФ – 66 мл/мин, что соответствовало 2-й стадии хронической болезни легких.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение характеризует трудности диагностики поражения почек, спровоцированного, по-видимому, сочетанием острого инфекционного процесса, массивной терапии антибиотиками и нестероидными противовоспалительными средствами, саркоидозного поражения почек. Скорее всего, инфекция COVID-19 спровоцировала генерализацию саркоидоза с гранулематозным поражением почечного интерстиция. Нормальные показатели кальция крови и мочи позволили исключить нефропатию, ассоциированную с гиперкальциемией, как один из наиболее часто встречающихся вариантов саркоидозной нефропатии. Дополнительно рассматривалось острое лекарственное повреждение почек. Нефробиопсия, показавшая морфологическую картину острого гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита с наличием незрелых гранул, свидетельствовала в пользу нового гранулематозного очага, а также острого повреждения канальцев, вероятно, в большей степени отражающего лекарственное поражение. Указанная совокупность повреждающих факторов объясняет острую клиническую картину, ошибочно расцененных как постинфекционный острый гломерулонефрит. Однако отсутствие маркеров гломерулонефрита, исключение других возможных причин патологии почек, своевременно выполненная нефробиопсия позволили установить диагноз и начать патогенетическую терапию. Обращает на себя внимание отсутствие тромботических повреждений почек, характерных для тяжелых форм течения инфекции COVID-19, в то время как у нашего пациента наблюдалась инфекция умеренно выраженной степени тяжести. В литературе есть несколько сообщений о том, что обострение и новые случаи саркоидоза провоцируются перенесенной инфекцией COVID-19. R. Vaughn и соавт. отметили тенденцию к более тяжелым вариантам течения инфекции и обострениям саркоидоза у пациентов с его неврологической, легочной формами [1]. Авторы показали, что среди пациентов с саркоидозом, получавших иммуносупрессивную терапию, летальность по причине

Таблица 1. Динамика почечных параметров

Table 1. Dynamics of renal parameters

Параметры	Даты	V 2019		IV 2021		V 2021		VIII 2021	XII 2021	II 2022
		после замены клапана, АКШ	инфекция COVID-19		после повторного курса антибиотиков	7-е сутки терапии ГКС	14-е сутки терапии ГКС	4-й месяц терапии ГКС	8-й месяц терапии ГКС	10-й месяц после начала терапии ГКС
			7-е сутки	25-е сутки						
Креатинин, мкмоль/л		87	163	172	239	159	132	112	109	103
рСКФ, мл/мин		82	38	35	24	39	49	59	61	66
Протеинурия, г/л		НД	1,0	НД	1,59	0,99	0,68	0,30	0,25	0,15
Эритроцитурия, в п./зр.		НД	15–20	НД	20–25	10–20	2–10	НВ	НВ	НВ

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование, НД – нет данных, НВ – не выявлено.

COVID-19 достигала 10% во 2-м полугодии 2020 г, т.е. до массовой вакцинации [2]. Европейское исследование больных саркоидозом, перенесших COVID-19, продемонстрировало влияние возраста старше 50 лет, коморбидной сердечно-сосудистой патологии, поражения печени, почек, а также диабета как независимых факторов риска тяжелого течения инфекционного процесса [3]. Следует отметить, что у нашего пациента отмечены факторы, которые могли способствовать тяжелому течению инфекции (возраст, мужской пол, избыточный вес), а также обострению саркоидоза. Терапия гипертонии сартанами не позволяла рассматривать активность ангиотензинпревращающего фермента крови как маркер саркоидозного воспаления, что, как правило, представляет трудности в дифференциальной диагностике саркоидоза у лиц старшего возраста с коморбидной патологией. Дебют почечного процесса, протекавший с ОПП, позволяет обсуждать сочетание острого лекарственного повреждения почек, развития гранулематозного тубулоинтерстициального нефрита с очагами острого канальцевого некроза, доказанного морфологически, что и определило степень снижения почечной функции и нарастание тяжести гипертонии. Достаточно быстрое восстановление фильтрационной функции, АД, купирование отеков, протеинурии в результате патогенетической терапии также свидетельствовали в пользу преобладания канальцевых и интерстициальных повреждений. Очевидно, что объем и длительность терапии системными ГКС были обоснованы генерализацией саркоидозного процесса, отрицательной ди-

намикой со стороны легких, лимфатической системы, почек. ОПП различной степени тяжести является одним из осложнений инфекции COVID-19, частота ОПП разной этиологии, в том числе лекарственной, согласно данным ранее опубликованного нами исследования составляет 29% [4].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение позволяет обратить внимание на внелегочные проявления саркоидоза в период его обострения, которое может быть индуцировано не только COVID-19, но и применяемой терапией.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АД – артериальное давление

ГКС – глюкокортикостероиды

ДН – дыхательная недостаточность

ОПП – острое повреждение почек

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baughman RP, Lower EE, Buchanan M, et al. Risk and outcome of COVID-19 infection in sarcoidosis patients: results of a self-reporting questionnaire. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020;37(4):e2020009. DOI:10.36141/svld.v37i4.10726
- Baughman RP, Lower EE. COVID-19 infections in sarcoidosis: a prospective single center study of 886 sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(2):e2021029. DOI:10.36141/svld.v38i2.11646
- Brito-Zerón P, Gracia-Tello B, Robles A, et al. Characterization and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients with Sarcoidosis. *Viruses.* 2021;13(6):1000. DOI:10.3390/v13061000
- Chebotareva N, Berns S, Berns A, et al. Acute kidney injury and mortality in coronavirus disease 2019: results from a cohort study of 1,280 patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(2):241-9. DOI:10.23876/j.krcp.20.128

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022

Современные представления о роли системы комплемента при мембранозной нефропатии

Е.С. Камышова[✉], Т.А. Семерюк, И.Н. Бобкова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Мембранозная нефропатия (МН) – иммунологически опосредованное гломерулярное заболевание, которое является наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых. Протеинурия при МН развивается в результате повреждения подоцитов, обусловленного активацией системы комплемента в ответ на отложение в субэпителиальном пространстве иммунных комплексов, содержащих различные ауто- и экзогенные антигены. Ведущую роль в реализации комплементопосредованного подоцитарного повреждения играет мембраноатакующий комплекс (МАК), представляющий собой конечный продукт активации системы комплемента по любому из трех путей (классическому, лектиновому или альтернативному). В настоящее время основной путь активации комплемента, приводящий к формированию МАК при МН, не установлен. В статье обсуждаются современные доказательства участия в развитии МН различных путей активации комплемента, в том числе в зависимости от природы антигена и подкласса IgG, а также недавно установленные новые молекулярные механизмы повреждения подоцитов, обусловленные активацией комплемента.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, комплемент, мембраноатакующий комплекс, IgG4, рецептор фосфолипазы A2, PLA2R

Для цитирования: Камышова Е.С., Семерюк Т.А., Бобкова И.Н. Современные представления о роли системы комплемента при мембранозной нефропатии. Терапевтический архив. 2022;94(6):772–776. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201563

REVIEW

Modern view on the complement system role in membranous nephropathy

Elena S. Kamyshova[✉], Tatyana A. Semeryuk, Irina N. Bobkova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Membranous nephropathy (MN), an immune-mediated glomerular disease, is the most common cause of adult nephrotic syndrome. In MN, proteinuria is developed by podocyte damage due to the complement system activation in response to the subepithelial deposition of immune complexes containing various auto- and exogenous antigens. Membrane-attacking complex (MAC) is the terminal product of any complement pathways activation (classical, lectin or alternative) and plays the leading role in the complement-mediated podocytic damage. Thus far, the main pathway of complement activation leading to the formation of MAC in MN has not been established. The review highlights current evidence of various complement pathways activation in the development of MN, as well as recently established new molecular mechanisms of complement-mediated podocyte damage.

Keywords: membranous nephropathy, complement, membrane attack complex, IgG4, phospholipase A2 receptor, PLA2R

For citation: Kamyshova ES, Semeryuk TA, Bobkova IN. Modern view on the complement system role in membranous nephropathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):772–776. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201563

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Камышова Елена Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

✉ **Elena S. Kamyshova.** E-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

Семерюк Татьяна Александровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3271-6412

Tatyana A. Semeryuk. ORCID: 0000-0002-3271-6412

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8007-5680

Irina N. Bobkova. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Мембранозная нефропатия (МН) – заболевание почек, клинически проявляющееся выраженной протеинурией с формированием (в большинстве случаев) нефротического синдрома. Причиной протеинурии является повреждение подоцитов в результате активации системы комплемента в ответ на отложение в субэпителиальном пространстве иммунных комплексов, содержащих различные ауто- и экзогенные антигены.

У пациентов с МН в ткани почек, крови и в моче находят разные компоненты и регуляторные факторы комплемента, что отражает вовлеченность в развитие заболевания различных путей его активации. Несмотря на то что полученные данные еще нуждаются в детальном анализе, они уже представляют интерес, особенно в свете раскрывающихся перспектив использования при МН комбинированной терапии.

В данном обзоре кратко освещена роль системы комплемента в развитии МН.

Роль мембраноатакующего комплекса в повреждении подоцитов при МН

Первые доказательства участия системы комплемента в повреждении подоцитов получены в исследованиях пассивного хеймановского нефрита (ХН) у крыс (модель МН), продемонстрировавших, что в реализации комплементопосредованной цитотоксичности ведущую роль играет мембраноатакующий комплекс (МАК) [1–4]. МАК является конечным продуктом активации системы комплемента по любому из 3 путей (классическому, лектиновому или альтернативному) и представляет собой трансмембранный канал, в формировании которого участвуют компоненты комплемента C5b, C6, C7, C8 и C9. Встраиваясь в липидный бислой клеточной мембраны, МАК индуцирует образование активных форм кислорода и эйкозаноидов, стимулирует реорганизацию цитоскелета, диссоциацию белков щелевой диафрагмы путем прямого цитопатического действия, что приводит к сублетальному повреждению подоцита [5, 6]. В результате усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки и развивается протеинурия.

Многочисленные иммуногистохимические исследования продемонстрировали присутствие МАК в ткани почки при МН: наиболее интенсивное свечение МАК (гранулярного, линейного или смешанного характера) наблюдалось преимущественно в клубочках (как правило, вдоль стенок гломерулярных капилляров) и практически отсутствовало в мезангии, причем интенсивность свечения МАК в клубочках почки коррелировала с выраженностью протеинурии, а в канальцах – с уровнем креатинина в крови [7–10]. В моделях МН у животных дефицит или ингибирование отдельных компонентов МАК (C5, C6 или C8) предотвращало образование депозитов МАК в ткани почки и развитие протеинурии [2, 11, 12]. Так, в модели пассивного ХН ежедневные инъекции яда кобры вызывали дефицит C3-компонента комплемента в сыворотке крови и препятствовали развитию протеинурии несмотря на продолжающееся формирование субэпителиальных депозитов иммуноглобулина (IgG) [11]. В другой работе у крыс с приобретенным дефицитом компонента C3 наблюдалось отсутствие МАК в депозитах, расположенных в стенке капилляров клубочка [2]. Ингибирование C6-компонента комплемента с помощью анти-C6-антител также предотвращало развитие протеинурии в модели пассивного ХН у крыс [12]. Дальнейшие исследования у человека подтвердили взаимосвязь между экскрецией МАК с мочой и выраженностью протеинурии [13–15], а в ряде работ была выявлена ассоциация

между высоким уровнем МАК в моче и нарушением функции почек [16–18].

Полученные результаты легли в основу концепции, рассматривающей активацию системы комплемента с формированием МАК в качестве ключевого этапа комплементопосредованного повреждения подоцита и развития протеинурии, а сам МАК – в качестве биомаркера активности заболевания. В то же время описанные в литературе случаи развития нефротического синдрома у крыс с дефицитом C6-компонента комплемента в моделях активного и пассивного ХН подвергают сомнению исключительную роль системы комплемента в повреждении подоцита и свидетельствуют о существовании независимых от МАК механизмов подоцитарного повреждения [19, 20]. Кроме того, в настоящее время не установлен превалирующий путь активации комплемента, приводящий к формированию МАК.

Возможные пути активации комплемента при МН, приводящие к формированию МАК

Благодаря прогрессу в представлениях о патогенезе МН, которому в значительной степени способствовала идентификация целевых подоцитарных антигенов и антител к ним, МН в настоящее время рассматривают как гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся сходными гистологическими проявлениями (диффузное утолщение участков базальных мембран клубочков и наличие в них субэпителиальных электронно-плотных депозитов, содержащих IgG) и механизмами развития (связывание циркулирующих антител с собственными подоцитарными или экзогенными антигенными мишенями с образованием иммунных комплексов в субэпителиальном пространстве) [21]. Полученные в настоящее время результаты серологических и иммуногистохимических исследований свидетельствуют о зависимости пути активации комплемента при МН от природы антигена, подкласса IgG и т.п.

Лектиновый путь

Лектиновый путь активации комплемента не требует участия антител и запускается при связывании антигенов лектинами, циркулирующими в плазме крови, например лектинами, связывающим маннозу (MBL).

Долгое время основной обсуждаемой проблемой был тот факт, что в отличие от экспериментальных моделей ХН, в которых IgG способен фиксировать компоненты комплемента и таким образом индуцировать активацию системы комплемента, при первичной МН у человека (как PLA2R-, так и THSD7A-ассоциированной) основным подклассом IgG в составе гломерулярных иммунных комплексов является IgG4, который не может взаимодействовать с C1q и эффективно активировать систему комплемента по классическому пути [22–24]. В то же время выявление в составе гломерулярных иммунных комплексов C4 в отсутствие C1q указывало на возможность участия в механизмах повреждения подоцитов при первичной МН лектинового пути активации комплемента [25, 26]. Это предположение нашло подтверждение в дальнейших исследованиях, продемонстрировавших патогенетическую роль aberrантно гликозилированного (галактозодефицитного) IgG4, который, взаимодействуя с MBL, способен напрямую активировать лектиновый путь [27–29]. В пользу этого свидетельствуют и клинико-морфологические корреляции: в работе N. Hayashi и соавт. [28] у пациентов с PLA2R- и/или THSD7A-позитивной МН частота выявления депозитов MBL была выше, чем при PLA2R- и/или

THSD7A-негативной МН, и коррелировала с интенсивностью свечения IgG4. Кроме того, группа пациентов с отложением MBL в клубочках почек характеризовалась более тяжелым интерстициальным фиброзом и более высокой частотой неблагоприятных клинических исходов, а в многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса интенсивность свечения MBL являлась предиктором риска снижения функции почек и отсутствия снижения протеинурии у этих пациентов.

Молекулярные механизмы повреждения подоцитов в результате активации комплемента по лектиновому пути были частично расшифрованы в опубликованном в 2021 г. исследовании G. Haddad и соавт. [29]. В культуре подоцитов человека, экспрессирующих PLA2R, сыворотка пациентов с PLA2R-позитивной МН или изолированный IgG4 (но не сыворотка, в которой отсутствует IgG4) в присутствии комплемента индуцировали протеолиз двух основных подоцитарных белков (синаптоподина и нефрина) и дезорганизацию цитоскелета подоцита, в то время как специфическая блокада лектинового пути предотвращала дегградацию этих белков. У PLA2R-позитивных пациентов с МН наблюдалось повышение уровней галактозодефицитного IgG4, коррелирующее с титрами антител к PLA2R и выявленной при клеточном анализе дегградацией синаптоподина и нефрина. Эти данные указывают на то, что образующиеся при нарушении гликозилирования галактозодефицитные аутоантитела к PLA2R1, относящиеся к подклассу IgG4, могут приобретать способность активировать систему комплемента. В свою очередь дегликозилирование IgG4 препятствовало дегградации подоцитарных белков (синаптоподина и нефрина) и фиксации MBL и комплемента на подоцитах [29].

В эксперименте *in vitro* с ингибиторами комплемента авторы также показали, что помимо сборки МАК для индукции протеолиза синаптоподина и нефрина под действием цистеиновых и аспарагиновых протеаз необходимы образование C3a- и C5a-компонентов комплемента и соединение их с соответствующими рецепторами (C3aR1 и C5aR1) [29]. Высокая экспрессия C3aR1 и C5aR1 наблюдалась в биоптатах пациентов с МН. Это свидетельствует о важной роли сигнальных путей C3a/C3aR1 и C5a/C5aR1 в повреждении подоцитов.

В итоге авторы предложили модель патогенеза первичной МН, согласно которой к повреждению подоцитов приводят три основных события:

1) образование галактозодефицитных антител к PLA2R1 подкласса IgG4, способных связывать MBL и активировать систему комплемента по лектиновому пути;

2) формирование МАК и C3a- и C5a-компонентов комплемента;

3) повышенная экспрессия C3aR1 и C5aR1 на подоцитах, облегчающая передачу сигналов C3aR1 и C5aR1, что снижает уровни клеточного циклического аденозинмонофосфата. Дальнейшее встраивание МАК в мембрану подоцитов и активация сигнальных путей, регулируемых C3aR1/C5aR1, способствуют протеолизу синаптоподина и нефрина и, соответственно, дезорганизации цитоскелета подоцита [29].

Классический путь

Классический путь активации комплемента инициируется при связывании белка комплемента C1, состоящего из субъединиц C1q, C1r и C1s, с иммуноглобулинами (IgG1, IgG2, IgG3 и IgM), что приводит к дальнейшей последовательной активации каскада ферментов, участвующих в формировании воспалительного ответа.

Отсутствие в ранее проведенных исследованиях депозитов C1q-компонента комплемента при первичной МН [25] согласуется с неспособностью IgG4 активировать систему комплемента по классическому пути. Однако в последующих исследованиях частота выявления депозитов C1q при первичной МН составила от 17 до 77%, что может объясняться различиями в чувствительности применяемых методов [26, 30–32]. Накопленные данные, указывающие на возможное «переключение» выработки антител к PLA2R с подкласса IgG1 на ранней стадии МН на подкласс IgG4 по мере прогрессирования заболевания, а также обнаружение отрицательной корреляции между интенсивностью окрашивания IgG4 и C1q в капиллярах клубочка, позволили обсуждать потенциальную роль в механизмах развития МН классического пути активации комплемента [30, 31]. В то же время отсутствие различий в клинических и патоморфологических характеристиках, ответе на лечение и исходах у больных МН с/без депозитов C1q в клубочках, а также взаимосвязи между уровнями C1q в крови и моче и клиническими проявлениями первичной МН [31], по-видимому, свидетельствует в пользу того, что, несмотря на возможную активацию классического пути у некоторых пациентов с первичной МН, он не играет основную роль в повреждении подоцитов.

Активация классического пути наблюдается при вторичной МН, для которой характерно наличие в клубочках C1q, особенно при волчаночном нефрите V класса [33], а доминирующим подклассом является IgG1 [34]. В более поздних исследованиях наличие депозитов C1q выявлено при EXT1/EXT2-ассоциированной МН [34, 35]. Так, S. Sethi и соавт. [35] описали подгруппу пациентов с PLA2R-негативной МН, у которых в крови выявлены маркеры системного заболевания (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, SSA, SSB, антисмитовский антиген и т.п.) и субэпителиальные депозиты EXT1 или EXT2.

В литературе описан случай активации комплемента по классическому пути у пациента с рецидивом МН в трансплантате вследствие продукции моноклональных антител к PLA2R класса IgG3-к [36]. При иммунохимическом исследовании нефробиоптата определялись только депозиты IgG3-к в сочетании с компонентами классического пути активации комплемента (C1q, C3, C5b-9), в то время как отложения MBL отсутствовали.

Еще одним примером активации комплемента по классическому пути является неонатальная аллоиммунная МН – крайне редкий вариант МН, описанный у детей, рожденных от матерей с генетически обусловленным отсутствием фермента нейтральной эндопептидазы (NEP). В результате аллоиммунизации к NEP плода в материнском организме вырабатываются анти-NEP-антитела (преимущественно подкласса IgG1), которые, проникая через фетоплацентарный барьер, взаимодействуют с NEP на подоцитах почек плода и запускают классический путь активации комплемента. В образцах ткани почек детей с МН, рожденных от NEP-дефицитных матерей, обнаруживают IgG1 совместно с C1q, C3 и C5b-9 [37].

Альтернативный путь

Альтернативный путь активации системы комплемента, в отличие от классического, не требует участия антител, начинается с ковалентного связывания активной фракции C3b с фактором В и образования комплекса C3bBb (конвертаза альтернативного пути), обладающего ферментативной активностью.

У пациентов с МН одним из свидетельств активации комплемента по альтернативному пути является наличие в гломерулярных депозитах факторов, участвующих в синтезе и регулирующих активность C3bBb. Так, S. Bally и соавт. описали случай развития МН у пациента с генетически обусловленным дефицитом MBL (исключает активацию лектинового пути), у которого при иммунофлуоресцентном исследовании наблюдалось интенсивное свечение в суб-эпителиальных депозитах PLA2R, IgG4, C3 и МАК, а также фактора В и пропердина (стабилизирует C3bBb) [38]. Общая гемолитическая активность комплемента, уровни С4 и фактора В в крови находились в пределах нормальных значений, концентрация С3 в крови была несколько снижена, а активность конвертазы альтернативного пути активации комплемента повышена. В этом же исследовании авторы проанализировали данные 77 больных МН и обнаружили еще 4 пациентов с генетическими вариантами в промоторной и кодирующих областях, ассоциированными с дефицитом MBL, у которых при иммунофлуоресценции обнаруживалась картина, сходная с картиной у 1-го пациента [38].

Прямые доказательства участия альтернативного пути в развитии протеинурии получены в эксперименте на модели МН у мышей с дефицитом фактора В [39]. В отличие от мышей дикого типа у мышей с отсутствием фактора В не развивалась альбуминурия и отсутствовали отложения МАК в клубочках, несмотря на сходное количество депозитов IgG.

Поскольку активация альтернативного пути контролируется регуляторными белками, изменение концентрации или активности этих белков в результате генетических нарушений или выработки ингибирующих антител может привести к повышению активности альтернативного пути комплемента. С. Seikrit и соавт. [40] описали случай формирования антител класса IgG3 к фактору комплемента Н (CFH) у пациента с PLA2R-позитивной первичной МН, у которого в дальнейшем наблюдалось нарушение функции почек, несмотря на исчезновение антител к PLA2R. В этом же исследовании авторы проанализировали группу из 92 пациентов с МН и выявили еще два случая появления антител к CFH. Несмотря на то что авторы сообщили о развитии нарушения функции почек у 1-го пациента, в целом исходы у пациентов с антителами к CFH не отличались от таковых в общей когорте пациентов. В другой работе, включавшей 81 пациента с МН, антитела к CFH отсутствовали [41]. Тем не менее выявление CFH и CFH-связанных

белков в работах с использованием методики микродиссекции клубочков и масс-спектрометрии полученного материала у пациентов с PLA2R-ассоциированной МН не позволяет исключить вклад альтернативного пути активации комплемента в развитие МН [34, 42].

Заключение

Таким образом, полученные к настоящему времени данные подтверждают потенциальную роль в развитии МН каждого из 3 путей активации комплемента, однако факторы, определяющие доминирующий механизм при конкретном антигенном варианте МН, изучены недостаточно. Дальнейшая расшифровка механизмов комплементопосредованного повреждения подоцитов представляется перспективной для обоснования и разработки новых направлений терапии МН, связанных с блокадой разных путей активации комплемента. Наряду с уже вошедшей в клиническую практику анти-В-клеточной терапией комплементоблокирующие средства могут быть полезны при лечении прогрессирующих и резистентных форм МН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

МАК – мембраноатакующий комплекс
МН – мембранозная нефропатия
ХН – хеймановский нефрит
CFH – фактор комплемента Н

Ig – иммуноглобулин
MBL – лектин, связывающий маннозу
NEP – нейтральная эндопептидаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cybulsky AV, Rennke HG, Feintzeig ID, Salant DJ. Complement-induced glomerular epithelial cell injury. Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 1986;77(4):1096-107. DOI:10.1172/JCI112408
2. Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, et al. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol.* 1985;120(1):121-8.
3. Couser WG, Johnson RJ, Young BA, et al. The effects of soluble recombinant complement receptor 1 on complement-mediated experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(11):1888-94. DOI:10.1681/ASN.V5111888
4. Petermann AT, Kroff R, Blonski M, et al. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable. *Kidney Int.* 2003;64(4):1222-31. DOI:10.1046/j.1523-1755.2003.00217.x
5. Kerjaschki D, Schulze M, Binder S, et al. Transcellular transport and membrane insertion of the C5b-9 membrane attack complex of complement by glomerular epithelial cells in experimental membranous nephropathy. *J Immunol.* 1989;143(2):546-52.
6. Takano T, Elimam H, Cybulsky AV. Complement-Mediated Cellular Injury. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):586-601. DOI:10.1016/j.semnephrol.2013.08.009

7. Koopman JJE, van Essen MF, Rennke HG, et al. Deposition of the Membrane Attack Complex in Healthy and Diseased Human Kidneys. *Front Immunol.* 2021;11:599974. DOI:10.3389/fimmu.2020.599974
8. Ootaka T, Suzuki M, Sudo K, et al. Histologic localization of terminal complement complexes in renal diseases. An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(2):144-51. DOI:10.1093/ajcp/91.2.144
9. Lai KN, Lo ST, Lai FM. Immunohistochemical study of the membrane attack complex of complement and S-protein in idiopathic and secondary membranous nephropathy. *Am J Pathol.* 1989;135(3):469-76.
10. Papagianni AA, Alexopoulos E, Leontsini M, Papadimitriou M. C5b-9 and adhesion molecules in human idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):57-63. DOI:10.1093/ndt/17.1.57
11. Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest.* 1980;66(6):1339-50. DOI:10.1172/JCI109987
12. Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, et al. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol.* 1989;135(1):185-94.
13. Schulze M, Donadio JV Jr, Pruchno CJ, et al. Elevated urinary excretion of the C5b-9 complex in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1991;40(3):533-8. DOI:10.1038/ki.1991.242
14. Montinaro V, Lopez A, Monno R, et al. Renal C3 synthesis in idiopathic membranous nephropathy: correlation to urinary C5b-9 excretion. *Kidney Int.* 2000;57(1):137-46. DOI:10.1046/j.1523-1755.2000.00812.x
15. Zhang MF, Huang J, Zhang YM, et al. Complement activation products in the circulation and urine of primary membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):313. DOI:10.1186/s12882-019-1509-5
16. Kon SP, Coupes B, Short CD, et al. Urinary C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;48(6):1953-8. DOI:10.1038/ki.1995.496
17. Brenchley PE, Coupes B, Short CD, et al. Urinary C3dg and C5b-9 indicate active immune disease in human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1992;41(4):933-7. DOI:10.1038/ki.1992.143
18. Coupes BM, Kon SP, Brenchley PEC, et al. The temporal relationship between urinary C5b-9 and C3dg and clinical parameters in human membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(5):397-401. DOI:10.1093/oxfordjournals.ndt.a092491
19. Leenaerts PL, Hall BM, Van Damme BJ, et al. Active Heymann nephritis in complement component C6 deficient rats. *Kidney Int.* 1995;47(6):1604-14. DOI:10.1038/ki.1995.224
20. Spicer ST, Tran GT, Killingsworth MC, et al. Induction of passive Heymann nephritis in complement component 6-deficient PVG rats. *J Immunol.* 2007;179(1):172-8. DOI:10.4049/jimmunol.179.1.172
21. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):440-53. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.10.009
22. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa0810457
23. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277-87. DOI:10.1056/NEJMoa1409354
24. Borza DB. Alternative Pathway Dysregulation and the Conundrum of Complement Activation by IgG4 Immune Complexes in Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2016;7:157. DOI:10.3389/fimmu.2016.00157
25. Jennette JC, Hipp CG. Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1985;83(4):415-20. DOI:10.1093/ajcp/83.4.415
26. Segawa Y, Hisano S, Matsushita M, et al. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(6):1091-9. DOI:10.1007/s00467-009-1439-8
27. Yang Y, Wang C, Jin L, et al. IgG4 anti-phospholipase A2 receptor might activate lectin and alternative complement pathway meanwhile in idiopathic membranous nephropathy: an inspiration from a cross-sectional study. *Immunol Res.* 2016;64(4):919-30. DOI:10.1007/s12026-016-8790-1
28. Hayashi N, Okada K, Matsui Y, et al. G-32olomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(5):832-40. DOI:10.1093/ndt/gfx235
29. Haddad G, Lorenzen JM, Ma H, et al. Altered glycosylation of IgG4 promotes lectin complement pathway activation in anti-PLA2R1-associated membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 2021;131(5):e140453. DOI:10.1172/JCI140453
30. Huang CC, Lehman A, Albawardi A, et al. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. *Mod Pathol.* 2013;26(6):799-805. DOI:10.1038/modpathol.2012.237
31. Zhang MF, Cui Z, Zhang YM, et al. Clinical and prognostic significance of glomerular C1q deposits in primary MN. *Clin Chim Acta.* 2018;485:152-7. DOI:10.1016/j.cca.2018.06.050
32. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol.* 2019;32(9):1320-8. DOI:10.1038/s41379-019-0267-z
33. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol.* 2013;26(5):709-15. DOI:10.1038/modpathol.2012.207
34. Ravindran A, Madden B, Charlesworth MC, et al. Proteomic Analysis of Complement Proteins in Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):618-26. DOI:10.1016/j.ekir.2020.01.018
35. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1123-36. DOI:10.1681/ASN.2018080852
36. Debiec H, Hanoy M, Francois A, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3κ targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(12):1949-54. DOI:10.1681/ASN.2012060577
37. Vivarelli M, Emma F, Pellé T, et al. Genetic homogeneity but IgG subclass-dependent clinical variability of alloimmune membranous nephropathy with anti-neutral endopeptidase antibodies. *Kidney Int.* 2015;87(3):602-9. DOI:10.1038/ki.2014.381
38. Bally S, Debiec H, Ponard D, et al. Phospholipase A2 Receptor-Related Membranous Nephropathy and Mannan-Binding Lectin Deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(12):3539-44. DOI:10.1681/ASN.2015101155
39. Luo W, Oлару F, Miner JH, et al. Alternative Pathway Is Essential for Glomerular Complement Activation and Proteinuria in a Mouse Model of Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2018;9:1433. DOI:10.3389/fimmu.2018.01433
40. Seikrit C, Ronco P, Debiec H. Factor H Autoantibodies and Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2479-81. DOI:10.1056/NEJMc1805857
41. Valoti E, Noris M, Remuzzi G. More about Factor H Autoantibodies in Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1590-2. DOI:10.1056/NEJMc1905608
42. Kawata N, Kang D, Aiuchi T, et al. Proteomics of human glomerulonephritis by laser microdissection and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Nephrology (Carlton).* 2020;25(4):351-9. DOI:10.1111/nep.13676

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU



Поражение почек от воздействия свинца: исторические аспекты

Е.В. Архипов^{✉1}, Р.В. Гарипова¹, А.А. Стрижаков^{2,3}, И.Н. Бобкова², Н.А. Таирова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен исторический анализ публикаций, посвященных свинцовой интоксикации и поражению почек, развивающихся при контакте со свинцом. Показано, что одним из проявлений профессиональной интоксикации этим металлом может быть токсическая нефропатия.

Ключевые слова: свинец, почки, профессиональные болезни, нефропатия

Для цитирования: Архипов Е.В., Гарипова Р.В., Стрижаков А.А., Бобкова И.Н., Таирова Н.А. Поражение почек от воздействия свинца: исторические аспекты. Терапевтический архив. 2022;94(6):777–780. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201557

HISTORY OF MEDICINE

Kidney damage caused by lead exposure: historical aspects

Evgenii V. Arkhipov^{✉1}, Railia V. Garipova¹, Leonid A. Strizhakov^{2,3}, Irina N. Bobkova², Nazife A. Tairova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

The article presents an historical analysis of publications devoted lead intoxication to kidney damage developing during contact with lead. It is shown that one of the manifestations of occupational intoxication with this metal can be toxic nephropathy.

Keywords: lead, kidney, occupational diseases, nephropathy

For citation: Arkhipov EV, Garipova RV, Strizhakov LA, Bobkova IN, Tairova NA. Kidney damage caused by lead exposure: historical aspects. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2022;94(6):777–780. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201557

Проблема влияния свинца на организм человека имеет многолетнюю историю изучения. Отравление свинцом – классический пример профессионального заболевания, в настоящее время довольно редко встречающегося в развитых странах, хотя имеют место субклинические случаи. В то же время интоксикация свинцом, не связанная с профессиональным характером его воздействия, была и остается экологической проблемой в современном мире. Исторический анализ показывает и признает двойной аспект его воздействия во взаимосвязи между рабочим местом и окружающей средой.

Свинец (Pb) – тяжелый металл, широко распространенный в природе и известный многие тысячелетия, до на-

стоящего времени являющийся самым распространенным цветным металлом с ежегодным производством порядка 4–4,1 млн т [1].

Свинец был одним из первых металлов, которые человечество научилось использовать, вследствие его легкого извлечения и пластичности. Выплавка свинца была также первым известным металлургическим процессом в деятельности человека: найдены бусины из свинца, датированные 6400 г. до н.э., или свинцовая статуэтка стоящей женщины в длинной юбке времен первой династии Египта, датированная 3100–2900 гг. до н.э. [2, 3]. В Древнем Риме свинец широко применялся в производстве труб для водопроводов и канализации [4, 5]. В Средневековье свинец

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Архипов Евгений Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КазГМУ. E-mail: jekaland@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0654-1046

Гарипова Раиля Валиевна – д-р мед. наук, проф. каф. гигиены, медицины труда ФГБОУ ВО КазГМУ. ORCID: 0000-0001-8986-8030

Стрижаков Леонид Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-2291-6453

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8007-5680

Таирова Назифе – клин. ординатор каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

[✉]Evgenii V. Arkhipov. E-mail: jekaland@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0654-1046

Railia V. Garipova. ORCID: 0000-0001-8986-8030

Leonid A. Strizhakov. ORCID: 0000-0002-2291-6453

Irina N. Bobkova. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Nazife Tairova

использовался для покрытия крыш соборов (только вес крыши парижского собора Notre-Dame, выполненный из свинцовых плиток, составлял 210 т), а в Древней Руси – церковей, а также широко применялся в качестве материала навесных печатей к грамотам [6]. Следовательно, отравление свинцом существовало уже в древности [7].

В организме человека свинец не выполняет какой-либо полезной функции и поэтому не относится к металлам, присутствие которых в организме обязательно. Свинец – политропный яд с кумулятивным действием, что определяет многообразие проявлений сатурнизма.

Первые упоминания о токсичности свинца относятся ко II в. до н.э., когда врач Древней Греции Никандр Колофонский связал острые эффекты (паралич и сатурниновая колика) с воздействием высоких доз свинца. Тем не менее в эти времена хроническое отравление свинцом и его типичная клиническая картина не были четко определены. Отсутствие интереса к этой болезни неудивительно, поскольку в то время от нее страдали прежде ремесленники и рабочие низшего социального класса, условия труда которых вообще не охранялись [8].

Наиболее распространенным симптомом отравления является «свинцовая колика» с характерными спазмами и острой болью в животе с возможной тошнотой. С древних времен врачами и летописцами наблюдались периодические эпидемические вспышки того, что сейчас называется «свинцовой коликой». Эти вспышки были известны как колика Пуату или «колика пиктонум» (1592 г.), Девонширская колика (1655 г.), сухая колика в Вест-Индии (1786 г.), ямайская сухая боль в животе (1786 г.), мадридская колика (1796 г.) [3]. Долгое время заболевание связывали с кислотностью употребляемых напитков (вино или сидр), изготовленных из незрелого винограда или кислых сортов яблок. Впоследствии была определена и научно обоснована взаимосвязь между коликами и содержащимся в напитках свинцом, использовавшимся для облицовки прессов в некоторых приборах для перегонки вина или рома, для облицовки и запечатывания чанов при хранении напитка [7].

Наиболее полное описание отравления свинцом сделано французским врачом Луи Танкерелем де Планшем (1839 г.), опубликовавшим свою работу на основе анализа более 1200 случаев отравлений в Hôpital de la Charité в Париже [9]. В своих исследованиях Танкерель использовал термин «сатурниновая (свинцовая) энцефалопатия», указывая на связь психоневрологических проявлений с отравлением свинцом. Свинцовые колики он определял, как «...невралгию органов пищеварения и мочевого выделения, вызванную введением и абсорбцией свинца в молекулярном состоянии в хозяйстве (Прим. – в профессии). Эта невралгия характеризуется острой болью в животе, продолжающейся, но обостряющейся приступами или кризом, уменьшающейся или не увеличивающейся, сопровождающейся твердостью и вдавливанием стенок живота, упорным запором, рвотой или тошнотой, анорексией, дизурией, возбуждением и беспокойством». Наряду с пупочной, эпигастральной и гипогастриальной свинцовыми коликами Танкерель выделял еще и почечную, во время которой «моча изгоняется с возрастающей сложностью и умеренной болью». Он также обратил внимание на то, что болезнь чаще выявлялась у рабочих, подвергавшихся воздействию паров свинца, чем у тех, кто работал с твердым металлом. Также были кратко упомянуты гистологические особенности, обнаруженные при вскрытиях лиц, умерших от отравления свинцом.

Свинцовая интоксикация могла послужить причиной смерти Людвиг ван Бетховена (1770–1827). Исследова-



Рис. 1. Академик Е.М. Тареев.

Fig. 1. Academician E.M. Tareev.

ния волос и фрагментов черепа выявили содержание в них свинца, превышающее норму в 100 раз. Обсуждается ятрогенная версия: композитора от болей в животе лечили мазью, содержащей большое количество свинца [10].

В 1859 г. английский врач сэр Альфред Баринг Гаррод (1819–1907) постулировал прямую связь между отравлением свинцом и подагрой, отметив, что 1/3 пациентов с подагрой были сантехниками и художниками [11].

Огромный спрос на свинец во времена промышленной революции XVIII–XIX вв. привел к возникновению проблемы промышленных заболеваний (industrial disease), среди которых наиболее распространенным было отравление свинцом [12]. В этот же период сформировалось представление о хронических «повреждениях» от воздействий свинца и других металлов, чему способствовал рост числа рабочих с симптомами хронической интоксикации, вероятно, обусловленной плохими профилактическими мерами на производстве.

В 1883 г. был принят первый парламентский документ «Закон о фабриках (предотвращение отравления свинцом)», устанавливающий ряд правил по санитарному устройству свинцово-белильных заводов, направленный против конкретного профессионального заболевания [13]. В конечном итоге это привело к снижению количества случаев отравлений свинцом, если они и возникали, то протекали легче [12].

Хотя за последние десятилетия воздействие свинца на организм в целом снизилось, имеются доказательства неблагоприятного воздействия его низких уровней на здоровье детей и взрослых [14]. В настоящее время свинец включен Всемирной организацией здравоохранения в список приоритетных загрязнителей окружающей среды, связанных с процессами индустриализации и деятельности человека [15]. Однако по-прежнему отмечается рост токсических нефропатий, что отчасти связано с нарастающей ксенобиотической нагрузкой на организм человека [16].

Первые нефротоксичность свинца в виде атрофии коры и фиброза канальцев была задокументирована Лансере в 1863 г. в отчете о поражении почек у художника, который обычно при работе держал кисти во рту [17].

Широко известны вспышки свинцового тубулоинтерстициального нефрита, наблюдающиеся у детей в Австралии в конце 1920-х годов («квинслендский» эпидемический нефрит), обусловленные использованием красок с избыточным содержанием свинца [18].

В конце 1930-х годов свинцовая нефропатия стала общепризнанным клиническим явлением и известной причиной острых и хронических заболеваний почек. Этому послужило выявление большого количества случаев нефропатии среди лиц, употреблявших самодельный алкоголь, перегоняемый через автомобильные радиаторы и хранившийся в емкостях с высоким содержанием свинца [19].

Российские выдающиеся клиницисты академик Е.М. Тареев (рис. 1) и профессор А.А. Безродных в конце 1960-х годов отмечали, что «клиника профессиональных заболеваний... нередко бывает представлена в основном неспецифическими синдромами. Таковы случаи развития узелкового периартериита при контакте со свинцом, случаи системной красной волчанки на фоне умеренно выраженных симптоматических изменений, силико-артрита с тяжелыми висцеральными проявлениями ревматоидного артрита...» [20]. И уже в 1972 г. академик Е.М. Тареев в труде «Основы нефрологии» отметил всю важность выявления этиологического и эпидемиологического факторов при изучении поражения почек от воздействия экологических и профессиональных факторов наряду с определением клинкоморфологической основы нозологической формы [21].

Вплоть до конца XX в. проблема свинцовых интоксикации и нефропатии как с экологической, так и с профессиональной точек зрения сохранялась в связи с широким использованием бензина с добавлением тетраэтилсвинца [22].

В настоящее время средний уровень свинца в крови у взрослых снизился, и его воздействие значительно ниже исторических уровней, тем не менее нефропатия может развиваться при продолжительном контакте с малым количеством свинца, которое, по данным эпидемиологических исследований, рассматривается как один из

факторов прогрессирования хронического почечного заболевания [23–26].

Таким образом, несмотря на признание свинцовой нефропатии следствием воздействия свинца в окружающей среде и на рабочем месте, она по-прежнему может недооцениваться клиницистами как причина хронической болезни почек, особенно у лиц с более очевидными или легко идентифицируемыми факторами риска, такими как сахарный диабет и артериальная гипертензия [27, 28].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Безрукавникова Л.М., и др. Использование современных клинко-лабораторных методов исследования при проведении биологического мониторинга воздействия свинца на организм работников свинецперерабатывающего предприятия. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;7(304):43-7 [Kuzmina LP, Khotuleva AG, Bezrukavnikova LM, et al. The use of modern clinical and laboratory methods of research in the conduct of biological monitoring of the impact of lead on the body of workers of a lead processing enterprise. *Public Health and Habita*. 2018;7(304):43-7 (in Russian)]. DOI:10.35627/2219-5238/2018-304-7-43-47
- Gale NH, Stos-Gale ZA. Ancient Egyptian Silver. *The Journal of Egyptian Archaeology*. 1981;67:103-15. DOI:10.2307/3856605
- Winder C. The Developmental Neurotoxicity of Lead. Dordrecht: Springer, 1984. DOI:10.1007/978-94-009-5594-3
- Nriagu JO. Saturnine gout among Roman aristocrats. Did lead poisoning contribute to the fall of the Empire? *N Engl J Med*. 1983;308:660-3. DOI:10.1056/NEJM198303173081123
- Emsley J. Ancient world was poisoned by lead. *New Scientist*. 1994;142:14.
- Аристов Н.Я. Промышленность Древней Руси. С.-Пб., 1866 [Aristov NY. Industry of Ancient Russia. Saint Petersburg, 1866 (in Russian)].
- Waldron HA. Lead poisoning in the ancient world. *Med Hist*. 1973;17:391-9. DOI:10.1017/s0025727300019013
- Riva MA, Sironi VA, Fano D, Cesana G. Workers' health conditions in the Greco-Roman world: the contribution of non-medical sources. *Arch Environ Occup Health*. 2011;66(1):54-5. DOI:10.1080/19338244.2011.53865
- Tanquerel des Planches L. Traité des maladies de plomb ou saturnines: suivi de l'indication des moyens qu'on doit mettre en usage pour se préserver de l'influence délétère des préparations de plomb. Paris: Ferra, 1839.
- Reiter C, Prohaska T. Beethoven's death – the result of medical malpractice? *Wien Med Wochenschr*. 2021;171:356-62. DOI:10.1007/s10354-021-00833-x
- Chow KM, Liu ZC, Szeto CC. Lead nephropathy: early leads from descriptive studies. *Intern Med J*. 2006;36:678-62. DOI:10.1111/j.1445-5994.2006.01181.x
- Legge TM, Goadby KW. Lead Poisoning And Lead Absorption. London: E. Arnold; New York, Longmans, Green & Co; 1912. Available at: <https://archive.org/details/leadpoisoninglea00legguoft>. Accessed: 22.06.2022.
- Meiklejohn A. The successful prevention of lead poisoning in the glazing of earthenware in the North Staffordshire potteries. *Br J Ind Med*. 1963;20:169-80. DOI:10.1136/oem.20.3.169
- Skerfving S, Bergdahl I. Handbook on the Toxicology of Metals. Academic Press, 2015. DOI:10.1016/B978-0-444-59453-2.00043-3
- Шестова Г.В., Ливанов Г.А., Остапенко Ю.Н., и др. Опасность хронических отравлений свинцом для здоровья населения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2012;4(42):65-76 [Shestova GV, Livanov GA, Ostapenko YN, et al. The danger of chronic lead poisoning to public health. *Medicine of Extreme Situations*. 2012;4(42):65-76 (in Russian)].
- Профессиональные болезни. Под ред. Н.А. Мухина, С.А. Бабанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Professional'nye bolezni. Pod red. NA Mukhina, SA Babanova. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Loghman-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure: a review. *Environ Health Perspect*. 1997;105:928-38. DOI:10.1289/ehp.97105928
- Inglis JA, Henderson DA, Emmerson BT. The pathology and pathogenesis of chronic lead nephropathy occurring in Queensland. *J Pathol*. 1978;124:65-76. DOI:10.1002/path.1711240202

19. Havelda CJ, Sohi GS, Richardson CE. Evaluation of lead, zinc, and copper excretion in chronic moonshine drinkers. *South Med J*. 1980;73:710-5. DOI:10.1097/00007611-198006000-00008
20. Тареев Е.М., Безродных А.А. Достижения и перспективы развития профессиональной патологии в СССР. *Казанский медицинский журнал*. 1969;50(1):1-6 [Tareev EM, Bezrodnikh AA. Achievements and prospects for the development of professional pathology in the USSR. *Kazan Medical Journal*. 1969;50(1):1-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/kazmj1969.50.1
21. Тареев Е.М. Проблема классификации болезней почек на настоящем этапе развития нефрологии. *Основы нефрологии*. М.: Медицина, 1972 [Tareev EM. Problema klassifikatsii boleznei pochek na nastoiashchem etape razvitiia nefrologii. *Osnovy nefrologii*. Moscow: Meditsina, 1972 (in Russian)].
22. Wedeen RP. Occupational and environmental renal disease. *Semin Nephrol*. 1997;17(1):46-53.
23. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia, 2005.
24. Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: A review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int*. 2006;70(12):2074-84. DOI:10.1038/sj.ki.5001809
25. Lin J-L, Lin-Tan D-T, Li Y-J, et al. Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. *Am J Med*. 2006;119(8):707.e1-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.01.005
26. Chowdhury R, Darrow L, McClellan W, et al. Incident ESRD among participants in a lead surveillance program. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(1):25-31. DOI:10.1053/j.ajkd.2013.12.005
27. Alasia DD. Lead nephropathy: revisiting an overlooked cause of kidney disease. *Nephrology Reviews*. 2010;2:e8:35-42. DOI:10.4081/nr.2010.e8
28. Huang WH, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Environmental lead exposure accelerates progressive diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:742545. DOI:10.1155/2013/742545

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

К истории специализации в клинике внутренних болезней: о роли С.С. Зимницкого (Казань) в становлении нефрологии в СССР

В.И. Бородулин¹, Е.Н. Банзелюк^{✉2}, А.В. Тополянский³

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Отечественная нефрология, как и большинство клинических дисциплин, прошла в своем историческом развитии 2 этапа: на 1-м этапе она обособилась как важное направление научных исследований в рамках советской клинической практики внутренних болезней, на 2-м этапе – выделилась в самостоятельную научно-учебную клиническую дисциплину и врачебную специальность. В статье показана роль казанского терапевта С.С. Зимницкого как одного из основоположников нефрологии в СССР на 1-м этапе ее становления и как одного из лидеров функционального направления в советской клинической медицине.

Ключевые слова: история медицины, нефрология, С.С. Зимницкий

Для цитирования: Бородулин В.И., Банзелюк Е.Н., Тополянский А.В. К истории специализации в клинике внутренних болезней: о роли С.С. Зимницкого (Казань) в становлении нефрологии в СССР. Терапевтический архив. 2022;94(6):781–785.

DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201560

HISTORY OF MEDICINE

On the history of specialization in the clinic of internal diseases: the role of S.S. Zimnitsky (Kazan) in the formation of nephrology in the USSR

Vladimir I. Borodulin¹, Egor N. Banzelyuk^{✉2}, Aleksey V. Topolyanskiy³

¹Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Russian nephrology, like most clinical disciplines, has passed through two stages in its historical development: at the first stage, it became isolated as an important area of scientific research within the framework of the Soviet clinic of internal diseases, at the second stage it became an independent scientific and educational clinical discipline and medical specialty. The article shows the role of Kazan internist S.S. Zimnitsky as one of the founders of nephrology in the USSR at the first stage of its formation and as one of the leaders of the functional direction in Soviet clinical medicine.

Keywords: history of medicine, nephrology, S.S. Zimnitsky

For citation: Borodulin VI, Banzelyuk EN, Topolyanskiy AV. On the history of specialization in the clinic of internal diseases: the role of S.S. Zimnitsky (Kazan) in the formation of nephrology in the USSR. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2022;94(6):781–785.

DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201560

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Банзелюк Егор Николаевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(495)932-98-28; e-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-8399-050X

Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4409-6900

✉ **Egor N. Banzelyuk**. E-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

Aleksey V. Topolyanskiy. ORCID: 0000-0002-4409-6900

В истории становления новых клинических дисциплин обычно можно выделить два периода: сначала в рамках терапевтической клинической практики обособляется новое самостоятельное научное направление, затем наступает время его институционализации (создание и съезды научных обществ, возникновение профильных НИИ, кафедр, выход журнала) и превращения в самостоятельную научно-учебную дисциплину и врачебную специальность. Так было и с учением о болезнях почек. В первой половине XX в. в России учение о болезнях почек развивалось в рамках общетерапевтической клинической практики с опорой на классические представления, отраженные в руководстве «Болезни почек» одного из ведущих в начале века терапевтов Германии Г. Сенатора (в рус. пер., 2-е изд., 1902 г.), и на клинко-анатомическую классификацию нефритов немецких исследователей Ф. Фольгарда и Т. Фара. Такой морфологический акцент явно контрастировал с функциональным направлением клинической мысли, характерным уже для ведущих отечественных терапевтов того времени, и вызывал у них резкие возражения. В 1925 г. на съезде терапевтов России С.С. Зимницкий, открывая прения по первой программной теме «Современное учение о воспалительных и дегенеративных процессах в почках», говорил: «Приехав за 1000 верст на съезд, мы желали услышать новое в учении о почках, между тем докладчик, проф. Д.О. Крылов, остановил наше внимание на том, что нам известно с 1914 г. Он стоит на прежней анатомической точке зрения, признавая клинко-анатомические корреляции Фольгарда и Фара правильными и до настоящего времени. Но так ли это в действительности?... В учении о почках старое анатомическое направление изжито, а новое еще не налажено... У нас, клиницистов, остается только клинический путь, который мы должны углубить функционально» [1]. Лидерами нового, функционального, подхода в исследованиях терапевтов страны по проблеме патологии почек в 1920-е годы были Ф.Г. Яновский (Университет св. Владимира, Киев), С.С. Зимницкий (Казанский университет) и московские терапевты М.И. Вихерт и Е.М. Тареев.

Семен Семенович Зимницкий (1873–1927) родился в белорусской глубинке (местечко Хиславичи¹, Мстиславский уезд Могилевской губернии, затем – Смоленской области), в семье крестьянина-охотника. В детские годы он вместе с отцом дни напролет проводил в лесах, с охотничьими собаками; в его профессорские годы страсть к охоте и рыбной ловле определяла его любимую форму отдыха, служила оптимальной разрядкой. Неудивительно поэтому, что он писал не только стихи, но и охотничьи рассказы – некоторые из них публиковались в журнале «Природа и охота». Сельскую приходскую школу С. Зимницкий окончил с отличием; по особому ходатайству ее попечителя, отметившего талантливость этого ученика, он был определен за казенный счет в Смоленскую гимназию [2]. Закончив курс в Орловской гимназии с золотой медалью, в Петербурге он поступил (1893 г.) в Горный институт, но вскоре передумал и со 2-го курса перевелся в Военно-медицинскую академию (ВМА) [3]. В годы студенчества он постоянно нуждался в средствах и подрабатывал гитарным аккомпаниатором в цыганском хоре (на всю жизнь сохранил любовь к цыганам и цыганской песне), выступлениями на сцене (имел красивый голос), а также репетиторством и как переписчик (обладал хорошим почерком). С 3-го курса он был стипендиатом военного ведомства с обязательством по окончании

академии прослужить 5 лет. Из профессоров-терапевтов особое впечатление на него произвел ученик и преемник С.П. Боткина на кафедре академической клиники Л.В. Попов; став профессором, Зимницкий на лекциях часто его цитировал. Окончив курс в 1898 г. «лекарем с отличием», он был зачислен младшим врачом в Камчатский пехотный полк, но решением конференции ВМА оставлен при академии «врачом для усовершенствования» и с начала 1899 г. проходил ординатуру в клинике С.С. Боткина (сына великого клинициста) – преемника Л.В. Попова.

По окончании ординатуры молодой врач успешно защитил клинко-экспериментальную диссертацию на тему: «Отделительная работа желудочных желез при задержке желчи в организме» (1901 г.), выполненную под руководством С.С. Боткина и И.П. Павлова. Характерна последняя фраза диссертации: «Одна лишь патологическая физиология проложит путь к более точному диагнозу желудочных заболеваний и вместе с тем и более рациональной терапии». Вся дальнейшая творческая жизнь С.С. Зимницкого может служить иллюстрацией последовательного воплощения им этого руководящего павловского принципа: он стал одним из самых ярких лидеров функционального направления в советской клинической практике внутренних болезней. При этом в каждом клиническом случае течение болезни всегда оставалось для него природным экспериментом.

Будучи отобранным по конкурсу, С.С. Зимницкий провёл 1902–1903 гг. в научной командировке – совершенствовал свои знания по терапии, патологической анатомии и физиологической химии, бактериологии и иммунологии в клиниках и лабораториях Праги и Берлина, Фрайбурга и Парижа (в том числе работал в лаборатории И.И. Мечникова), слушал лекции Э. Лейдена, Ф. Крауса и Г. Сенатора, Ф. Видаля, А. Юшара и др. По окончании командировки он продолжил работу в академической клинике. В марте 1905 г. утвержден в звании приват-доцента, а в мае того же года вместе с проф. С.С. Боткиным отправился на Дальний Восток, где шла Русско-японская война. В Николо-Уссурийске он заведовал Центральной бактериологической лабораторией и терапевтическим отделением на 150 коек в госпитале Кауфмановской общины Красного Креста, часто выезжал в действующую армию. При его невероятной работоспособности он в эти месяцы напряженной лечебной и лабораторной работы успевал заниматься и научными исследованиями; так, вместе с проф. С.С. Боткиным он изучал клинические проявления и возбудителя неизвестного медицине инфекционного заболевания, которое они назвали «маньчжурским тифом»².

Новый, казанский, этап жизни и творчества С.С. Зимницкого начался на кафедре частной патологии и терапии внутренних болезней Казанского университета. Еще 21 мая 1905 г. он подал в университет заявление о своем желании принять участие в конкурсе на вакантную кафедру и предоставил 16 опубликованных статей. Кроме него еще 10 кандидатов заявили о желании участвовать в конкурсе. Отказы о работах Зимницкого давали известные профессора Л.О. Даркшевич, Н.А. Засецкий, А.Н. Казем-Бек и другие – оценка была самой положительной. Ученый совет медфака при баллотировке в мае 1906 г. избрал С.С. Зимницкого; в марте 1907 г. он получил официальное утверждение в должности экстраординарного профессора этой кафедры. Обстановка в Казанском университете не была благоприятной для организации интенсивной научной ра-

¹ В отличие от многих источников, Белорусская советская энциклопедия приводит другое название – Малые Шиславичи.

² По представлениям нашего времени, это описание относится к эндемическому блошиному сыпному тифу, который является острым природно-очаговым зоонозом и вызывается риккетсиями Музера.

боты на кафедре. Клиническая база отсутствовала, лекции приходилось основывать на данных амбулаторных больных; не сложились отношения с главным врачом земской губернской больницы (основная лечебная база в городе) Н.А. Засецким. Сама кафедра размещалась в общежитии студентов. Только в 1910 г., приняв на себя обязанности сверхштатного консультанта Казанского военного госпиталя, С.С. Зимницкий получил хотя бы подобие клинической базы.

Обстановка в Ученом совете медицинского факультета характеризовалась жестким противостоянием двух партий, но, в отличие от ВМА, это были не «русская» и «немецкая» партии, а «правые» (консерваторы, противники перемен) и «левые» (сторонники перемен). Бесконечная межпартийная борьба сильно мешала нормальной работе совета. Но Зимницкий по убеждениям и характеру был человеком независимым и сразу же дал понять, что он – вне партий; конечно, это сказалось на его дальнейшей карьере. Так, его попытки занять одну из основных кафедр – госпитальной (1913 г.; после ухода в отставку Н.А. Засецкого) либо факультетской терапии (1915 г.; после А.Н. Казем-Бека) оказались безуспешными. Только в 1918 г., в связи с эмиграцией в Польшу профессора В.Ф. Орловского, С.С. Зимницкому было поручено одновременное заведование второй кафедрой – госпитальной терапии.

Выходец из «гущи народной», С.С. Зимницкий, вопреки настроениям большинства университетских профессоров, принял революционные события 1917 г. и советскую власть не с неприязнью, а с надеждой на перемены к лучшему. В 1920-е годы его талант лектора и исследователя реализовывался с необычайным размахом. Лекции – он читал не только в университете, но и в Клиническом институте (с 1923 г. Казанский ГИДУВ), – как и его доклады и выступления на съездах и конференциях терапевтов, производили огромное впечатление на слушателей масштабностью проблем, которые он поднимал, и оригинальным способом их решения, нестандартной яркой речью и страстью, с которой он отстаивал свои взгляды. Превосходно владея современной зарубежной литературой, он никогда не проявлял себя рабом чужих мыслей. Он всегда оказывался любимцем аудитории, его популярность у студентов Казанского университета и коллег – отечественных терапевтов – стремительно росла. В годы голода и холода (1920–1922 гг.) С.С. Зимницкий с сотрудниками в плохо отапливаемой и плохо оборудованной лаборатории разрабатывали новые методики, позволяющие изучать строение функций почек и желудка [4]. С 1924 г. он заведовал также клиникой инфекционных болезней в Казанском ГИДУВе. 26 ноября 1926 г. С.С. Зимницкий был избран (единогласно, при 27 членах Ученого совета) заведующим новой кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Так в конце жизни сбылась его давняя мечта о крупной, с современным оснащением кафедре-клинике, полноценно обеспечивающей учебный процесс и научные исследования.

Терапевт широкого профиля, С.С. Зимницкий был, говоря языком нашего времени, нефрологом и гастроэнтерологом, инфекционистом и кардиологом. По подсчетам разных биографов, он был автором «более 90», «около 100» или даже «при жизни опубликовал 150 работ, в том числе 10 монографий» [5]; большинство работ было опубликовано на немецком языке. Однако именно исследования по проблемам функциональной патологии почек сделали его имя широко известным как во врачебной среде, так

и у пациентов. После 1920 г. он опубликовал 12 работ по этой тематике. В статьях «К учению о функциональной диагностике нефритов» (Казанский медицинский журнал. 1921;3:310–38), «Клинические этюды из области нефропатий. Наши представления о нефритах с точки зрения функциональной диагностики» (Медицинский журнал. 1922;2(8–9):510–25) он подчеркнул, что анатомическая диагностика исчерпала свои возможности, перспективно только функциональное направление дальнейших исследований. В статье «Несколько слов в защиту гломерулы почки» (Врачебное дело. 1925;8:629–34) он резюмировал: «Здесь идет секреция мочевой жидкости, а не фильтрация, как учит французская школа». В итоговой работе «Введение в функциональную диагностику болезней почек» (Клиническая медицина. 1927;5(1):2–12) он писал: «Я нашел более рациональным, практически простым и безопасным изучать без всяких насилий функциональную работу почек». Он изучал действие мочегонных средств, разрабатывал диету для пациентов с заболеваниями почек. Его последняя статья по болезням почек «К вопросу о хронических азотемических нефритах без гипертензии» (Казанский медицинский журнал. 1928;1:66–70), как и восьмая лекция его «Лекций по сердечным и почечным болезням» (Выпуск второй. М., 1927), содержит приоритетное для отечественной литературы подробное описание особой формы хронического диффузного гломерулонефрита, протекающего без повышения артериального давления. Его книга для врачей и студентов «Болезни почек» (Брайтова болезнь) (Казань, 1924) и монография «Лечение брайтовой болезни» (М.-Л., 1926) сразу же стали классикой советской терапевтической литературы, основными отечественными руководствами по нефрологии. Можно полагать, что именно С.С. Зимницкий, наряду с Ф.Г. Яновским (Киев) и М.И. Вихертом (Москва), в первой четверти XX в. заложили основы нефрологии как самостоятельного научного направления в отечественной клинике внутренних болезней, с выраженным функциональным подходом к проблемам патологии. Это направление получило развитие в 1920–30-е годы в трудах Е.М. Тареева, ставшего в дальнейшем основателем нефрологии в СССР как самостоятельной научной клинической дисциплины и врачебной специальности, а также (позднее – с 1930-х годов) М.С. Вовси и его сотрудников.

История учения о болезнях почек неразрывно связана с исследованием мочи: еще в первых работах, которые можно, по-видимому, отнести к истории нефрологии, британского врача и ботаника У. Уизеринга (Уайтеринг, Уитеринг, Витеринг; Withering)³ (1785 г.) и его соотечественника врача Дж. Блэкла (1813 г.) речь шла об ассоциации водянки с протеинурией [6]. Однако протеинурия и гематурия, описанные как проявления заболевания почек основоположником нефрологии Р. Брайтом (1827 г.) и его последователями, развиваются уже на более поздних стадиях болезни. Возможность выявления ранних стадий, проявляющихся лишь изменениями концентрационной функции почек, появилась благодаря немецкому врачу Ф. Фольгарду, предложившему (совместно с Т. Фаром) ставшее классическим деление патологии почек на дегенеративные (нефрозы), воспалительные (нефриты) и склеротические (нефро-склерозы) поражения (1914 г.), автору «нефрологической библии» – почти 2000-страничной монографии по заболеваниям почек (1931 г.). Опираясь на опыты венгерского классика клиники внутренних болезней Ш. фон Кораны

³Тот самый Уизеринг (1741–1799), который в 1775 г. открыл дигиталис – средство, столетие спустя названное С.П. Боткиным «самым драгоценным, которым когда-либо обладала терапия».

по криоскопическому исследованию плотностей мочи и сыворотки крови, Фольгард с 1908 г. [7] использовал пробы на разведение и концентрацию – оценку плотности мочи после водной нагрузки и на фоне сухоядения соответственно. Плотность мочи, приближающуюся к плотности сыворотки, он назвал «изостенурией», а меньшую – соответственно «гипостенурией». Эти пробы позволили выявлять изменения работы почек на «доклинических» стадиях; недостатком их было то, что они проводились в условиях искусственного водного режима и потому противопоказаны при многих заболеваниях, в том числе при почечной и сердечной недостаточности. Недостатки проб Фольгарда привели к появлению в 1920–30-х годах многих модификаций.

В отечественной медицине среди врачей с пионерским вкладом в развитие нефрологии был Федор Игнатьевич Пастернацкий (1845–1907), главным образом благодаря изданной посмертно брошюре «Пиэлит» (1907 г.), в которой он упоминает болезненность и появление крови в моче после постукивания по области почек – симптом, названный впоследствии его именем⁴. Хронологически следующим важнейшим шагом в диагностике почечной патологии были исследования С.С. Зимницкого. Он предложил пробу для оценки функции почек, не требующую специального водного или пищевого режима: «Чтобы постичь функцию секреторного органа, надо разложить его работу по времени, изучить ее биологически путем физиологических раздражителей и определить характер ее; для этого нужно начинать с нормы» [8]. Как известно, при пробе Зимницкого пациент в течение суток собирает 8 3-часовых порций мочи, в которых затем оцениваются лишь два параметра: объем и плотность. В последующих работах Зимницкий привел результаты использования этой пробы в различных клинических ситуациях; он критиковал пробу Фольгарда, называя ее насильственной для почек и для самого больного, и обратил внимание на обострение заболевания при применении этой пробы [9]. Проба Зимницкого на протяжении многих десятилетий входила в отечественный пропедевтический канон исследования больного. Лишь появление в практической медицине более доступных и точных методов оценки расчетной скорости клубочковой фильтрации и микроальбуминурии (последняя треть XX в.) дало врачам более точный и надежный способ оценки ранних стадий поражения почек [10].

Как магистральное направление развития клинической медицины С.С. Зимницкий выдвигал функциональный подход к проблемам патологии и писал: «Мы пробовали уместиться на отведенной нам патологической анатомией площади, но не смогли... Мы не отбрасываем патологоанатомических корреляций (вы это видели), но не ставим их во главу угла клиники, ибо здесь функция царит над субстратом» [11]. Как ученый-патриот он постоянно призывал изучать историю культуры, науки, медицины в России и горько сетовал: «А мы, русские, мы твердо верим во все не наше, своего не ценим и живем только чужеземным» [12]. Его яркая самобытная фигура очень заметна на терапевтическом фоне 1920-х годов. Он напоминает своего

старшего современника В.П. Образцова (он всегда говорил об этом классике отечественной медицины с особым пиететом) не только внешне – широким овалом и мягкими чертами лица, формой усов и бородки, а всей широтой и талантливостью национального характера. Врачи, считавшие себя учениками С.С. Зимницкого, были рассеяны по всей Советской России. В Казани он основал свою многочисленную и многопрофильную клиническую школу. Наиболее известные его ученики – профессора Л.И. Виленский, А.М. Предтеченский, Л.М. Рахлин. Вместе с тем нельзя не отметить, что ярко выраженного научного почерка эта школа после смерти ее основателя уже не имела и никто из его учеников не принадлежал к терапевтической элите; сравнения с современными ей школами Г.Ф. Ланга или Д.Д. Плетнева она не выдерживает.

Огромный объем лечебно-консультативной, педагогической и научной работы, который постоянно тащил на себе уже не молодой, тучный и совсем не здоровый человек (дважды перенес сыпной тиф с осложнениями, страдал приступами грудной жабы), удивлял всех биографов С.С. Зимницкого. Помогали отдых по выходным за городом (охота, рыбалка) и налаженный семейный быт. Его вторая жена (с 1921 г.) Зинаида Александровна Николаева принесла ему радости домашнего очага и строго размеренный образ жизни, подчиненный его творческим интересам. Его яркая, насыщенная жизнь оборвалась внезапно, в расцвете сил: 10 декабря 1927 г. профессор С.С. Зимницкий скоропостижно скончался от инфаркта миокарда. Ведущий журнал советских терапевтов «Терапевтический архив» откликнулся на смерть С.С. Зимницкого проникновенными словами: он «занял одно из первых мест среди клиницистов нашей страны... (Его) голос в течение последних 5 лет особенно увлекательно и ярко звучал на наших всесоюзных и областных съездах» [13].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

⁴Конечно, мы помним и других замечательных отечественных ученых и врачей, внесших вклад в развитие нефрологии: А.М. Шумлянский (открытие полости в почечном клубочке, 1792 г.), А.И. Полунин (установление роли острой почечной недостаточности в патогенезе тяжелого холерного алгида, 1853 г.), С.П. Боткин (описание варианта опущения почек у крепких молодых людей), Я.Я. Стольников (эксперименты в лаборатории Боткина по искусственной гипертрофии сердца в ответ на уменьшение перфузии почек животного, 1880 г.), В.К. Линдеман (пионерские эксперименты в лаборатории И.И. Мечникова по развитию у кроликов иммунного нефротоксического нефрита, 1900 г.), А.Ф. Каковский (разработанный в клинике Ф.Г. Яновского метод количественного подсчета форменных элементов осадка мочи, 1910 г.).

Список сокращений

ВМА – Военно-медицинская академия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Труды Седьмого съезда российских терапевтов. М.-Л., 1925 [Trudy Sed'mogo s'ezda rossiiskikh terapevtov. Moscow-Leningrad, 1925 (in Russian)].
2. Богоявленский В.Ф. Профессор С.С. Зимницкий – врач, ученый, патриот (1873–1927). Казань: Татарское книжное издательство, 1970 [Bogoyavlensky VF. Zimnitskii – vrach, uchenyi, patriot (1873–1927). Kazan: Tatarskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1970 (in Russian)].
3. Абаев Ю.К. «Клинический компас» профессора С.С. Зимницкого. *Здравоохранение*. 2015;3:71-6 [Abaev YuK. "Clinical compass" of Professor SS. Zimnitsky. *Zdravoohranenie*. 2015;3:71-6 (in Russian)].
4. Предтеченский А.М. Памяти профессора С.С. Зимницкого. *Русская Клиника*. 1928;46:151 [Predtechensky AM. In memory of Professor S.S. Zimnitsky. *Russkaia Klinika*. 1928;46:151 (in Russian)].
5. Бомбина Л.К., Назарова М.Д., Ослопов В.Н., и др. С.С. Зимницкий – яркий представитель казанской терапевтической школы (к 200-летию Казанского государственного медицинского университета). *Клиническая медицина*. 2015;93(3):75-8 [Bombina LK, Nazarova MD, Oslopov VN, et al. S.S. Zimnitsky – an outstanding representative of Kazan therapeutic school (For the 200th anniversary of the Kazan state medical University). *Klinicheskaia medicina*. 2015;93(3):75-8 (in Russian)].
6. Cameron JS. Milk or albumin? The history of proteinuria before Richard Bright. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):1281-5. DOI:10.1093/ndt/gfg130
7. Vollhard F, Becher I. Die klinischen Methoden der Nierenfunktionsprüfung. Berlin: Urban&Schwarzenberg, 1929.
8. Зимницкий С.С. В чем заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? *Казанский медицинский журнал*. 1922;189(1):54-62 [Zimnitsky SS. What is our method of functional diagnosis of the kidneys and what does it solve? *Kazanskii medicinskii zhurnal*. 1922;189(1):54-62 (in Russian)].
9. Максудова А.Н., Бомбина Л.К., Абдулганиева Д.И., и др. Вклад в развитие российской нефрологии выдающегося ученого XX в. С.С. Зимницкого. *Клиническая нефрология*. 2014;4:58-60 [Maksudova AN, Bombina LK, Abdulganieva DI, et al. Contribution to the development of Russian nephrology by the outstanding scientist of the XX century SS Zimnitsky. *Klinicheskaia nefrologiia*. 2014;4:58-60 (in Russian)].
10. Andrassy KM. Comments on KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84(3):622-3. DOI:10.1038/ki.2013.243
11. Зимницкий С.С. Лекции по сердечным и почечным болезням. Вып. 2. М.: Мосиздат, 1927 [Zimnitsky SS. Lektzii po serdechnym i pochechnym bolezniam. Issue 2. Moscow: Mosizdat, 1927 (in Russian)].
12. Зимницкий С.С. Введение в функциональную диагностику болезней почек. *Клиническая медицина*. 1927;1:2 [Zimnitskiy SS. Introduction to the functional diagnosis of kidney diseases. *Klinicheskaia meditsina*. 1927;1:2 (in Russian)].
13. *Терапевтический архив*. 1928;1(3-4):326 [Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 1928;1(3-4):326 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2021