

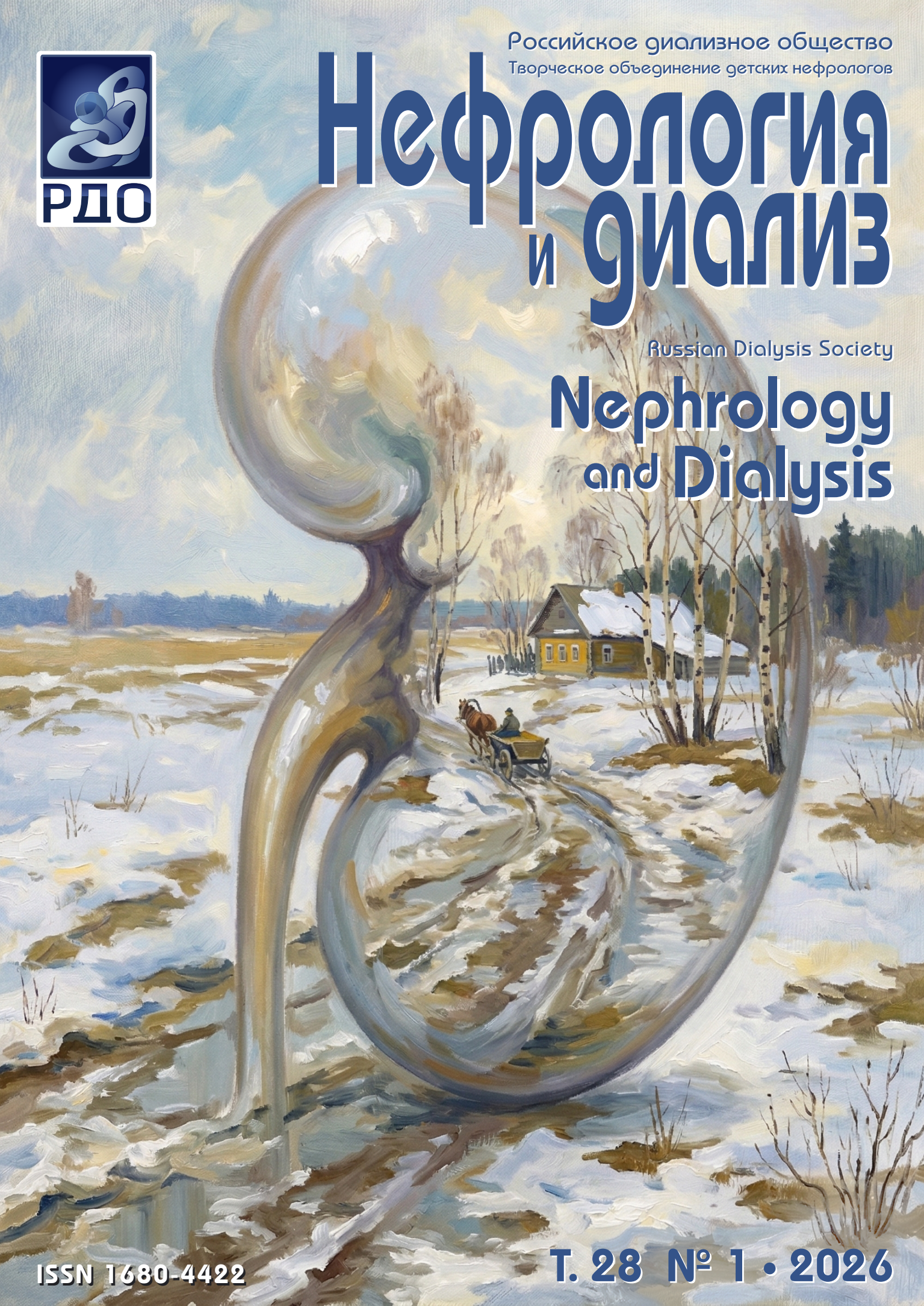


Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis



ISSN 1680-4422

T. 28 № 1 • 2026

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

T. 28 № 1 • 2026

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

**Главный редактор
Е.В. Захарова**

Зам. глав. редактора
Л.С. Приходина
Е.И. Прокопенко

Редакционный совет
Г.Е. Гендлин
В.М. Ермоленко
Л.В. Козловская
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Норбер Ламер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)
Владимир Тезар
(Чешская республика)

Редколлегия
С.В. Апресян
Н.И. Белавина
И.Н. Бобкова
А.В. Ватазин
К.А. Вишневский
О.А. Воробьева
Е.М. Зелтынь-Абрамов
А.Ю. Земченков
А.Б. Зулькарнаев
М.Ю. Каган
Н.Л. Козловская
И.Г. Никольская
О.Д. Остроумова
Е.В. Паршина
С.С. Паунова
Л.С. Приходина
Е.С. Столяревич
А.Н. Цыгин
А.В. Шаршаткин
В.Ю. Шило
Е.М. Шилов
А.М. Шутов
А.Г. Янковой

И.В. Островская –
выпускающий редактор
Н.И. Белавина – научный редактор
Е.В. Руденко – секретарь редакции

Перепечатка опубликованных
в журнале материалов
производится только с разрешения
редакции и с обязательной
ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
модулей и статей под рубрикой
"На правах рекламы".

- 6 Страница РДО
- 9 ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ – Всемирный День Почки 2026
Здоровье почек для всех:
Заботясь о людях, защищая планету
Перевод с английского Е.В. Паршиной
под редакцией Е.В. Захаровой
- 22 ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
Хроническая болезнь почек как следствие острых
морфофункциональных изменений в почках при
хирургических заболеваниях органов брюшной полости
С.В. Полунин, С.Н. Переходов, Н.О. Бартош,
В.Е. Милюков, К.К. Нгуен
- 31 ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинико-морфологические фенотипы IgA-нефропатии
Е.С. Столяревич, Д.Ю. Калмыкова, Т.Р. Жилинская,
Д.В. Стариков
- 46 Особенности кальций-фосфорного обмена и метаболизма
витамина D у пациентов с хронической болезнью почек
на преддиализных стадиях на фоне болюсной терапии
колекальциферолом
А.С. Бондаренко, Л.Я. Рожинская, А.Ю. Жуков, В.А. Иоутси,
М.В. Овчаров, Г.С. Колесникова, А.И. Слепцова,
Н.П. Трубицына, В.Е. Виноградов, О.Н. Котенко,
Е.А. Пигарова, Ж.Е. Белая, Н.Г. Мокрышева
- 61 Связь предшествующей терапии цинакальцетом с течением
синдрома голодной кости у пациентов, оперированных
по поводу вторичного гиперпаратиреоза
Е.В. Паршина, А.Д. Толкач, К.Ю. Новокшонов,
Р.А. Черников, А.Ю. Земченков
- 73 Метаболизм триптофана изменен при иммуноглобулин А
нефропатии и ассоциирован с клиническими проявлениями
болезни
З.Ш. Кочоян, Е.И. Савельева, М.Д. Шачнева,
Т.И. Алюшина, О.В. Галкина, В.А. Добронравов
- 88 Клинико-генетические характеристики российских детей
с болезнью Дента и синдромом Лоу: опыт одного центра
А.М. Милованова, П.В. Ананьин, Т.В. Вашурина,
О.И. Зробок, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов, А.Н. Цыгин

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований по специальностям: 3.1.14. Трансплантология и искусственные органы (медицинские науки), 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.32. Нефрология (медицинские науки), 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки); в список журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science (с 2016 г.) и в международную базу Scopus (с 2018 г.). С №4 2017 года каждая статья индексируется по Международной системе идентификации цифровых объектов с присвоением DOI.

Редакция журнала является членом Ассоциации Научных редакторов и издателей (АНРИ)

Почтовый адрес:
123182, г. Москва,
ул. Пехотная, д. 3,
редакция журнала
e-mail: nephro-dial@yandex.ru
<http://www.nephro.ru>

Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати
№ 015855 от 22.04.99 г.

Тираж 50 экз.

Издательство АО "Видадь Рус"
107078, г. Москва,
Красноворотский пр-д, д. 3, стр. 1
Тел.: (499) 975-13-61
vidal@vidal.ru
www.vidal.ru

Подписано в печать 25.03.26

Отпечатано ООО "Служба Печати"
107023, г. Москва,
Журавлева пл., д. 10, стр. 1
Тел.: (495) 641-52-53
svprint@mail.ru
www.svprint.ru

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- 101 Успешный исход беременности у пациентки с хроническим гломерулонефритом и протеинурией нефротического уровня
Клиническое наблюдение
Е.В. Шестеро, О.Н. Ветчинникова, И.Г. Никольская

- 111 НЕКРОЛОГ
Андрей Петрович Ильин

- 112 Страница KDIGO

- 113 Страница ISN

- 114 Страница ERA-EDTA

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Просим обратить внимание на то, что, начиная с четвертого номера за 2024 год «Правила для авторов» изменились! Их можно найти на нашей новой платформе:
<https://journal.nephro.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Editor-in-chef
E.V. Zakharova

Deputy editors
L.S. Prikhodina
E.I. Prokopenko

Editorial council
V.M. Ermolenko
G.Ye. Gendlin
L.V. Kozlovskaya
T.V. Sergeeva
A.V. Smirnov
Norbert Lameire (Belgium)
Asghar Rastegar (USA)
Vladimir Tezar (Czech Republic)

Editorial board
S.V. Apressian
N.I. Belavina
I.N. Bobkova
M.Y. Kagan
N.L. Kozlovskaya
I.G. Nikolskaya
O.D. Ostroumova
E.V. Parshina
S.S. Paunova
L.S. Prikhodina
A.V. Sharshatkin
V.Yu. Shilo
E.M. Shilov
A.M. Shutov
E.S. Stoliarevich
A.N. Tsygin
A.V. Vatazin
K.A. Vishnevsky
O.A. Vorobieva
A.G. Yankovoy
E.M. Zeltyn-Abramov
A.Y. Zemchenkov
A.B. Zulkarnaev

I.V. Ostrovskaya (Executive Editor)
N.I. Belavina (Scientific Editor)
E.V. Rudenko (Editorial Assistant)

The reprint of the materials published in the Nephrology and Dialysis is possible only with the permission of the publisher with a mandatory reference to the journal.

The editorial board and publisher are not responsible for the content of the advertising modules and articles published "As advertising".

- 6 Russian Dialysis Society page
- 9 EDITORIAL – World Kidney Day 2026
Kidney Health for All:
Caring for People, Protecting the Planet
Translated into Russian by E.V. Parshina,
edited by E.V. Zakharova
- 22 REVIEWS AND LECTURES
Chronic kidney disease resulting from acute morphofunctional
changes in the kidneys in patients with abdominal surgical
conditions
S.V. Polunin, S.N. Perehodov, N.O. Bartosh,
V.E. Milyukov, K.K. Nguyen
- 31 ORIGINAL ARTICLES
Clinico-pathological phenotypes of IgA nephropathy
E.S. Stolyarevich, D.Y. Kalmykova, T.R. Zhilinskaya,
D.V. Starikov
- 46 Features of calcium-phosphorus metabolism and vitamin D
metabolism in patients with chronic kidney disease at predialysis
stages during bolus cholecalciferol therapy
A.S. Bondarenko, L.Ya. Rozhinskaya, A.Yu. Zhukov,
V.A. Ioutsi, M.V. Ovcharov, G.S. Kolesnikova, A.I. Sleptsova,
N.P. Trubitsyna, V.E. Vinogradov, O.N. Kotenko, E.A. Pigarova,
Zh.E. Belaya, N.G. Mokrysheva
- 61 The relationship between prior cinacalcet therapy and the
course of hungry bone syndrome in patients who underwent
surgery for secondary hyperparathyroidism
E.V. Parshina, A.D. Tolkach, K.Yu. Novokshonov,
R.A. Chernikov, A.Y. Zemchenkov
- 73 Tryptophan metabolism is altered in immunoglobulin A
nephropathy and is associated with clinical manifestations
of the disease
Z.Sh. Kochoyan, E.I. Savelieva, M.D. Shachneva, T.I. Alyushina,
O.V. Galkina, V.A. Dobronravov
- 88 Clinical and genetic characteristics of russian children with
Dent's disease and Lowe syndrome: a single-center experience
A.M. Milovanova, P.V. Ananin, T.V. Vashurina, O.I. Zrobok,
A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov, A.N. Tsygin

- 101 CASE REPORT
Successful pregnancy outcome in a patient with chronic
glomerulonephritis and nephrotic-range proteinuria
Clinical observation
E.V. Shestero, O.N. Vetchinnikova, I.G. Nikol'skaya
- 111 IN MEMORIAM
Andrey P. Il'in
- 112 KDIGO page
- 113 ISN page
- 114 ERA-EDTA page

Nephrology and Dialysis (N&D) is a peer-reviewed journal indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform of Web of Science™ and Scopus. N&D is included to the list of the peer-reviewed journals in which the results of dissertation studies should be published as required by the High Attestation Committee of Russian Ministry of Education and Science. Since issue 4, 2017 all articles are indexed in the International System of Digital Objects Identification with DOI assignment.

N&D is a member of the Russian Association of Science Editors and Publishers.

Editorial office

Street address: 3 Pekhotnaya str.
Moscow, 123182 Russia
e-mail: nephro-dial@yandex.ru
website: <http://www.nephro.ru>

The Journal is registered
in the Russian Press Committee
No. 015855 on April 22, 1999

Circulation: 50 copies

Publishing house of JSC "Vidal Rus"
3, bld. 1, Krasnovorotsky drive,
Moscow, 107078 Russia
Phone: +7 (499) 975-13-61
vidal@vidal.ru
www.vidal.ru

Printed in "Sluzhba Pechati"
10, Zhuravleva pl., build. 1,
Moscow, 107023 Russia
Phone: +7 (495) 641-52-53
svprint@mail.ru
www.srvprint.ru



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Захарова Елена Викторовна

Заместители председателя: Вишневский К.А., Паршина Е.В.

Координационный совет:

Андрусев А.М. (Москва)	Ивлиев С.В. (Красноярск)
Бадмаева В.Я. (Улан-Удэ)	Козловская Н.Л. (Москва)
Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону)	Котенко О. Н. (Москва)
Бевзенко А.Ю. (Хабаровск)	Навасардян А.С. (Самара)
Бобкова И.Н. (Москва)	Орлова Г.М. (Иркутск)
Буланов Н.М. (Москва)	Паршина Е.В. (С.-Петербург)
Ватазин А.В. (Москва)	Приходина Л.С. (Москва)
Вишневский К.А. (С.-Петербург)	Румянцев А.Ш. (С.-Петербург)
Воробьева О.А. (С.-Петербург)	Ряснянский В.Ю. (С.-Петербург)
Герасимчук Р.П. (С.-Петербург)	Соловьева О.В. (С.-Петербург)
Гуревич К.Я. (С.-Петербург)	Цыгин А.Н. (Москва)
Захарова Е.В. (Москва)	Шавкин А.Л. (С.-Петербург)
Зеленин К.Н. (Архангельск)	Шило В.Ю. (Москва)
Зелтынь-Абрамов Е.М. (Москва)	Шутов А.М. (Ульяновск)
Земченков А.Ю. (С.-Петербург)	Шутов Е.В. (Москва)
Зулькарнаев А.Б. (Москва)	Эмирова Х.М. (Москва)

Исполнительный комитет:

Буланов Н.М.	Захарова Е.В.
Вишневский К.А.	Паршина Е.В.
Герасимчук Р.П.	

Секретариат РДО:

Водорезова А.В.
Алпацкая Т.Н.
Зиновьева Н.А.

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
секретари РДО: 8 (903) 188-71-45, 8 (965) 137-03-52
e-mail: rosdialysis@mail.ru • www.nephro.ru



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Российское диализное общество приглашает Вас в 2026 году принять участие в мероприятиях:

Даты	Место проведения	Название
10.04.2026	г. Москва	Научно-практическая конференция для среднего медицинского персонала «Сестринские аспекты консервативной нефрологии в стационарной и амбулаторной помощи»
17.04.2026- 18.04.2026	г. Оренбург	XIII научно-практическая конференция РДО «Перитонеальный диализ 2026: нефропротекция, высокая эффективность и достижимые результаты»
29.05.2026- 30.05.2026	г. Санкт-Петербург	XXI Общероссийская конференция РДО и XXV Северо-Западная нефрологическая школа РДО
31.05.2026	режим ON-LINE	XXVII Международная школа-семинар по нефрологии (CME)
05.09.2026	г. Москва	Нефрологическая конференция "Огни Столицы" (совместно с Боткинской больницей)
25.09.2026	г. Санкт-Петербург	Научно-практическая конференция для среднего медицинского персонала «Безопасность пациентов и персонала отделений диализа: теория и практика»
03.10.2026	г. Москва	V Клинико-индустриальный симпозиум «Современные технологии и медикаментозные средства в нефрологии и диализе»
13.11.2026- 14.11.2026	г. Самара	XIV научно-практическая конференция РДО для Приволжского Федерального Округа «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии»
05.12.2026- 06.12.2026	г. Санкт-Петербург	XVIII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»
12.12.2026	г. Санкт-Петербург	События в нефрологическом мире – Итоги 2026



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ
"РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"**

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Заявление

**для вступления в члены
Общероссийской общественной организации нефрологов
"Российское диализное общество"**

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

3. Название учреждения _____

отделение _____

4. Специальность:

нефролог терапевт эндокринолог
 хирург кардиолог реаниматолог

прочее _____

4.1. Специализация:

консервативная нефрология общая хирургия урология
 гемодиализ сосудистая хирургия анестезиология
 перитонеальный диализ хирургия диализного доступа эндокринология
 трансплантация

прочее _____

5. Должность:

главный специалист по нефрологии зав. кафедрой
 доцент научный сотрудник зав. отделением
 врач ординатор аспирант

прочее _____

6. Ученое звание _____

С 2024 года мы переходим на электронную версию журнала, проверьте, верно ли указан ваш электронный адрес.

Дата: " ____ " _____ 202 ____ г.

Подпись: _____





ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ: Специальный доклад Всемирный День Почки 2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-1-9-21

Здоровье почек для всех: Заботясь о людях, защищая планету

Раймонд Ванхолдер^{1,2}, Дина Абделлатиф³, Аугусто Сезар Соарес Дос Сантос Мл.^{4,5}, Рикардо Корреа-Роттер⁶, Натараджан Гопалакришнан⁷, Билл Вонг⁸, Стефанос Румелиотис⁹, Алессандро Балдуччи¹⁰, Агнес Харис¹¹, Манджуша Ядла¹², Ли-Ли Сяо¹³

¹ Отделение нефрологии, Отдел внутренней медицины и педиатрии, Университетская больница Гента, Гент, Бельгия; ² Европейский альянс почечного здоровья, Брюссель, Бельгия; ³ Отделение нефрологии, Каирская университетская больница, Каир, Египет; ⁴ Факультет медицинских наук Минас-Жерайс, Белу Оризонти, Минас-Жерайс, Бразилия; ⁵ Клиническая больница Бразильской компании госпитальной службы, Федеральное университет Минас-Жерайс, Минас-Жерайс, Бразилия; ⁶ Национальный институт медицинских наук и питания Сальвадора Зубирана, Мехико, Мексика; ⁷ Агентство по трансплантации Тамил Наду, Ченнаи, Индия; ⁸ Почечный фонд Гонконга, Гонконг, Специальный административный район, Китай; ⁹ 2-е Отделение нефрологии, Медицинская школа при университетской больнице Эллинской американской образовательной ассоциации, Университет Аристотеля в Салониках, Салоники, Греция; ¹⁰ Почечный фонд Италии, Рим, Италия; ¹¹ Отдел внутренней медицины и нефрологии, больница Петерфи, Будапешт, Венгрия; ¹² Отдел нефрологии, Медицинский колледж Ганди, Хайдерабад, Теланган, Индия; и ¹³ Почечное отделение, медицинский отдел, Женская больница Бригама, Медицинская школа Гарварда, Бостон, Массачусетс, США

Эта статья опубликована в журнале *Kidney International* и перепечатана в нескольких журналах. Статьи используют идентичные концепции и формулировки, но отличаются незначительными стилистическими и орфографическими изменениями, деталями и объемом рукописи в соответствии со стилем каждого журнала. При цитировании этой статьи можно использовать любую из этих версий.

Для переписки: Раймонд Ванхолдер, Отделение нефрологии, Отдел внутренних болезней и педиатрии, Университетская больница, Корнел Хейманслан, 10, 9000 Гент, Бельгия. Тел.: +32475612751. Факс: +3293324599. E-mail: Raymond.vanholder@ugent.be

Перевод с английского Е.В. Паршиной под редакцией Е.В. Захаровой

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

Для цитирования: Здоровье почек для всех: Заботясь о людях, защищая планету. Перевод на русский язык Е.В. Паршиной под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):9-21. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-9-21

EDITORIAL: Special report

World Kidney Day 2026

Kidney Health for All: Caring for People, Protecting the Planet

Raymond Vanholder^{1,2}, Dina Abdellatif³, Augusto Cesar Soares Dos Santos Jr.^{4,5}, Ricardo Correa-Rotter⁶, Natarajan Gopalakrishnan⁷, Bill Wang⁸, Stefanos Roumeliotis⁹, Alessandro Balducci¹⁰, Agnes Haris¹¹, Manjusha Yadla¹², and Li-Li Hsiao¹³

¹ Nephrology Section, Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ² European Kidney Health Alliance, Brussels, Belgium; ³ Department of Nephrology, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt; ⁴ Faculdade

Ciencias Medicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; ⁵ *Hospital das Clinicas, Ebserh, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil;* ⁶ *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico;* ⁷ *Transplant Authority of Tamil Nadu, Chennai, India;* ⁸ *Hong Kong Kidney Foundation, Hong Kong, SAR, China;* ⁹ *2nd Department of Nephrology, AHEPA University Hospital, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Greece;* ¹⁰ *Italian Kidney Foundation Italy, Rome, Italy;* ¹¹ *Department of Internal Medicine and Nephrology, Péterfy Hospital, Budapest, Hungary;* ¹² *Department of Nephrology, Gandhi Medical College, Hyderabad, Telangana, India;* and ¹³ *Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA*

Translated into Russian by E.V. Parshina, edited by E.V. Zakharova

Translation into Russian initiated by Russian Dialysis Society, and approved by World Kidney Day Steering Committee

For citation: Kidney Health for All: Caring for People, Protecting the Planet. Translated into Russian by E.V. Parshina, edited by E.V. Zakharova. *Nephrology and Dialysis*. 2026. 28(1):9-21. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-9-21

Существующая модель помощи при заболеваниях почек, сфокусированная на поздних стадиях болезни и амбулаторном гемодиализе, экологически небезопасна из-за затрат, воздействия на окружающую среду, неудовлетворительных исходов и снижения качества жизни. Признание болезней почек серьезной угрозой здоровью на 78-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения представляет собой важнейшую возможность для преобразования помощи пациентам с заболеваниями почек. В соответствии с этим, тема Всемирного дня почки 2026 года – «Здоровье почек для всех: Заботясь о людях, защищая планету» – призывает к системным изменениям. Экологически безопасная модель должна отдавать приоритет раннему выявлению и профилактике, сокращая потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Трансплантация и домашний диализ демонстрируют явные преимущества для людей с почечной недостаточностью, окружающей среды и общества. Сам диализ должен стать более эко-рациональным без ущерба для качества лечения, поскольку глобальные нарушения состояния окружающей среды, в свою очередь, ухудшают здоровье почек. Следует также рассматривать вариант консервативного ведения, если выигрыш в качестве жизни перевешивает перспективы, предлагаемые диализом, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Для осуществления этого перехода необходимы скоординированные действия всех заинтересованных сторон; просвещение и вовлечение общественности, политиков и медицинских работников для повышения осведомленности об угрозе болезнью почек; а также безотлагательное внедрение пациент-ориентированной модели помощи.

Ключевые слова: *окружающая среда; зеленая нефрология; профилактика; скрининг; экологически безопасная помощь пациентам с заболеваниями почек; Всемирный день почки*

The current kidney care model-focused on late-stage disease and in-center hemodialysis – is unsustainable, due to costs, environmental burden, poor outcomes, and reduced quality of life. The 78th World Health Assembly's recognition of kidney disease as a serious health threat presents a critical opportunity to reshape kidney care. Aligned with this, the 2026 World Kidney Day theme, *Kidney Health for All: Caring for People, Protecting the Planet*, calls for a systematic change. A sustainable model must prioritize early detection and prevention, reducing the need for kidney replacement therapy (KRT). Transplantation and home dialysis benefit people with kidney failure, environment and society. Dialysis itself must become more eco-friendly without compromising care quality, recognizing that planetary perturbations in turn affect kidney health. Conservative care should also be considered, particularly for elderly and frail patients, if the quality of life benefits outweigh the perspectives offered by dialysis. Achieving this shift requires coordinated action across all stakeholders; education and engagement of public, policymakers and health professionals to raise awareness about the threat of kidney disease; and an urgent move toward patient-centered care.

Key words: *environment; green nephrology; prevention; screening; sustainable kidney care; World Kidney Day*

Kidney International (2026) **109**, 408-417; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.12.020>

© 2026 World Kidney Day Steering Committee. Опубликовано by Elsevier Inc. от имени Международного общества нефрологов. Статья открытого доступа по лицензии CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Введение:

Здоровье почек как глобальный приоритет

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний (НИЗ) в мире [1, 2], связана со значительной коморбидностью, особенно с сердечно-сосудистыми заболеваниями, преждевременной смертностью, социальными издержками, снижением производительности труда, а также существенным воздействием на окружающую среду [3]. ХБП особенно сильно затрагивает социально незащищенные слои населения и меньшинства [4]. На поздних стадиях ХБП вызывает мучительные симптомы, ведет к социальной изоляции, а у детей – к задержке роста и развития.

Несмотря на многообразие последствий, ХБП как глобальная угроза здоровью остается недооцененной. Не так давно резолюция Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по здоровью почек, принятая на 78-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения признала высокую значимость ХБП [5]. Резолюция призывает правительства интегрировать в национальные стратегии по НИЗ профилактику, раннее выявление и лечение болезней почек, а также расширять доступ к равноправной, экологически безопасной, высококачественной помощи пациентам с заболеваниями почек, постепенно включая диализ, трансплантацию и консервативное ведение в систему всеобщего охвата услугами здравоохране-

ния. Кроме того, Всемирный день почки (ВДП) был признан ключевой инициативой по повышению осведомленности общественности и укреплению здоровья почек.

Предложенная и отстаиваемая Гватемалой, эта резолюция ознаменовала собой поворотный момент в признании болезней почек глобальным приоритетом здравоохранения. Благодаря Гватемале удалось заручиться широкой поддержкой, особенно со стороны стран, где особенно высоко бремя ХБП и имеется значительное неравенство в доступе к помощи. Резолюция также признала сильное влияние факторов окружающей среды на здоровье почек, подчеркнув непропорциональное воздействие изменений климата на развивающиеся страны и малые островные государства, как это было отмечено в резолюции 77-й Всемирной ассамблеи здравоохранения (см. ниже).

Эти вехи формируют основу для темы ВДП 2026 года – «**Здоровье почек для всех: Заботясь о людях, защищая планету**», которая подчеркивает необходимость защиты здоровья почек, решения вопроса как о влиянии окружающей среды на здоровье почек, так и о влиянии помощи пациентам с заболеваниями почек на окружающую среду, а также переориентации моделей здравоохранения с лечения поздних стадий на раннее снижение рисков и выявление болезни (рис. 1).

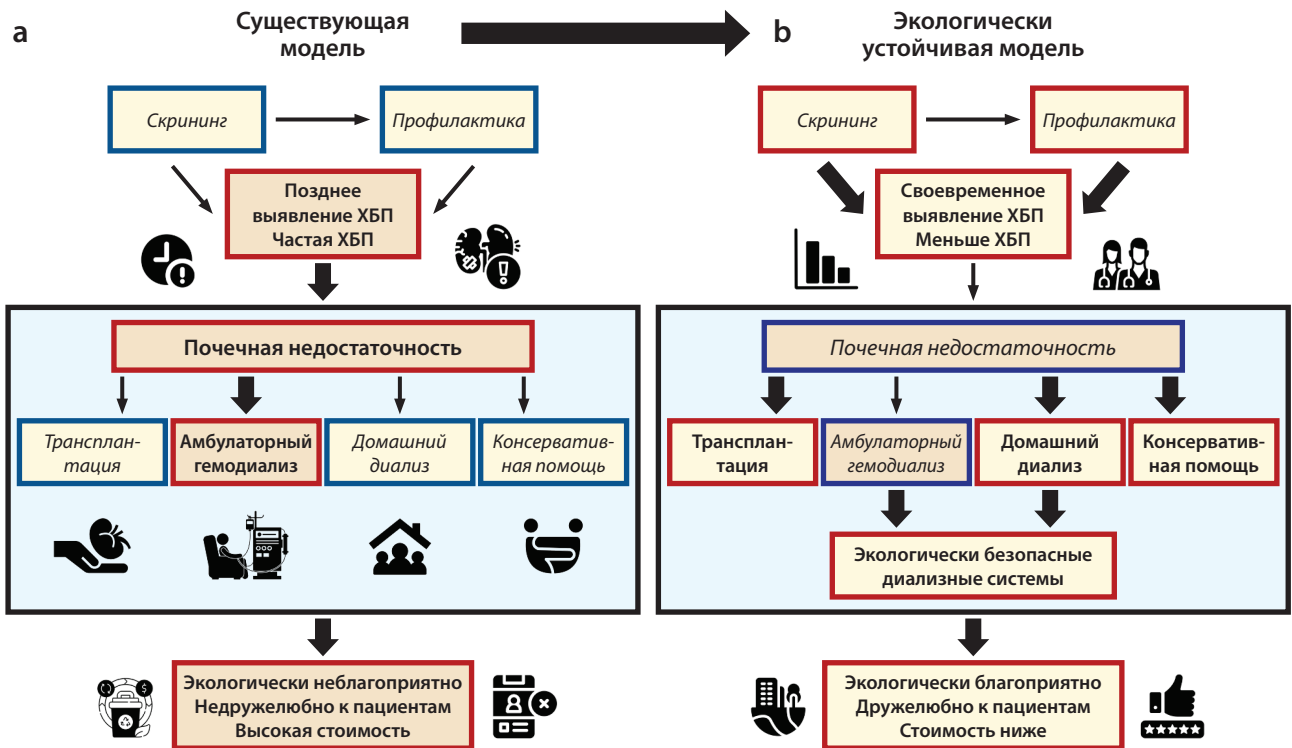


Рисунок 1 | А: Существующая модель помощи пациентам с заболеваниями почек; В: Экологически устойчивая модель помощи пациентам с заболеваниями почек. Элементы, которые менее или недостаточно представлены в конкретной модели, выделены курсивом в синей рамке; элементы, наиболее характерные для конкретной модели, выделены жирным шрифтом в красной рамке. Желтый фон – благоприятно для экологической устойчивости, оранжевый фон – неблагоприятно. Светло-голубая заливка с черной рамкой – заместительная почечная терапия. Толщина стрелок отражает степень влияния на последующий элемент. ХБП – хроническая болезнь почек; домашний диализ – перитонеальный диализ и/или домашний гемодиализ.

Настоящая передовая статья призывает к неотложным и комплексным действиям в области раннего выявления, профилактики, равноправной помощи и экологической ответственности, направленным на улучшение как здоровья почек, так и здоровья планеты (таблица), подчеркивая необходимость создания новой, более безопасной модели помощи пациентам с заболеваниями почек, которая должна опираться на два столпа – профилактику и эко-рациональность (рис. 1 и 2), с которыми связаны и все остальные приоритеты. Мы предлагаем общий обзор мер, которые могут быть приняты сообществами и правительствами, хотя предложить готовый план, подходящий для всех, практически невозможно. Необходимо разрабатывать планы по охране здоровья почек, ориентированные на экологически безопасную модель, однако они могут требовать адаптации к локальным условиям и возможностям.

Профилактика: основа здоровья почек

Помимо общих мер первичной и вторичной профилактики для всех заболеваний почек, профилактика может требовать таргетной терапии, в том числе для редких болезней почек [6]. Диабет и артериальная гипертензия – ведущие причины ХБП – все еще нередко остаются не диагностированными и не лечатся должным образом [7]. Функция почек дополнительно страдает от таких модифицируемых факторов образа жизни, как курение, нездоровые пищевые привычки – особенно избыток сахара и соли, употребление алкоголя, ожирение, воздействие нефротоксинов, гиподинамия, воздействие жары, загрязнение окружающей среды и агрохимикаты. Смягчение этих воздействий может значительно снизить бремя ХБП [8]. Профилактика дает положительный эффект в странах с любым уровнем дохода, однако особенно важна там, где дорогостоящее лечение ХБП недоступно или возмещается не в полном объеме, что оборачивается преждевременной смертью и катастрофическими расходами для пациентов.

Переход к профилактике как фундаменту экологически безопасной помощи пациентам с заболеваниями почек, требует простых, но действенных стратегий общественного здравоохранения, таких как пропаганда здорового питания или введение ориентированного на здоровье налогообложения (например, налоги на соль, сахар или жиры) [8]. В настоящее время правительства вкладывают во много раз больше средств в лечение, нежели в профилактику, и необходимо более сбалансированное распределение средств между этими видами деятельности. Некоторые правительства предпринимают шаги в этом направлении, зачастую в рамках глобального плана по сердечно-сосудистому здоровью, но подходы различаются в зависимости от локальных условий.

ВДП пропагандирует «**Восемь золотых правил**» для здоровья почек – простые, выполнимые меры по изменению образа жизни [9]: регулярная физи-

ческая активность, здоровое питание, адекватная гидратация, контроль уровня глюкозы крови, контроль артериального давления, отказ от курения, прием лекарств строго по назначению и регулярный контроль функции почек. Эти принципы составляют основу для реализации стратегий здоровья почек как среди населения, так и в системе здравоохранения.

Поскольку неблагоприятные условия жизни и трудности с получением качественной помощи негативно влияют на исходы НИЗ, включая ХБП [10], профилактика также должна затрагивать социальные аспекты. К ним относятся отсутствие продовольственной безопасности, низкое качество пищи, бедность, удаленность (сельская, а не городская местность), неадекватный доступ к услугам, незаконная практика ограничения банковского кредитования для социально-неблагополучных территорий, неблагоприятные жилищные условия (антисанитарное и небезопасное жилье, отсутствие систем охлаждения помещений, проживание в экологически неблагоприятных районах) и отсутствие озеленения.

Общая осведомленность о том, как работают почки и каковы факторы риска их поражения, остается низкой. Следует активнее внедрять просветительские кампании, подобные инициативе ABCDE Европейской почечной ассоциации (ERA), эта инициатива привлекает внимание к ключевымстораживающим признакам: альбуминурии (**albuminuria**), артериальному давлению (**blood pressure**), уровню холестерина (**cholesterol**), диабету (**diabetes**) и расчетной скорости клубочковой фильтрации (**estimated glomerular filtration rate**) [11]. Следует побуждать людей интересоваться этими показателями у своего терапевта – так, как это сейчас принято в отношении уровня глюкозы и холестерина.

Однако просветительские мероприятия часто не достигают тех, кто находится в группе наибольшего риска ХБП: лиц с ограниченной грамотностью в вопросах здоровья, языковыми или культурными барьерами или более низким социально-экономическим статусом. Для охвата этих уязвимых групп населения информацией о всех аспектах и стадиях ХБП, жизненно важны адаптированные подходы (видео, кампании в социальных сетях, комиксы).

Раннее выявление: критически важный, недостаточно используемый инструмент

Симптомы ХБП обычно проявляются на поздних стадиях, когда лечение зачастую может лишь отсрочить, но не предотвратить развитие почечной недостаточности [12, 13]. Сывороточный креатинин остается наиболее распространенным маркером для рутинной оценки и мониторинга ХБП, однако он недостаточно чувствителен для раннего выявления [14], а именно это необходимо для своевременного и эффективного предотвращения прогрессирования. Альбуминурия представляет собой простой, доступный и надежный ранний маркер микрососу-

Таблица 1 | Различные действия, согласно темам и целям, чтобы сделать помощь пациентам с заболеваниями почек экологически благоприятной

Тема	Целевые популяции/цели	Действия
Профилактика	Лица с диабетом	- Своевременный диагноз - Адекватное лечение
	Лица с гипертензией	- Своевременный диагноз - Адекватное лечение
	Неправильный образ жизни, влияющий на функцию почек	- Пропаганда здорового образа жизни, советы по коррекции образа жизни (напр. отказ от: курения, сидячего образа жизни, неправильного питания, потребления алкоголя) - Ограничение воздействия нефротоксинов - Налогообложение в пользу здоровья (напр. налоги на соль, сахар, жиры) - Образовательные кампании
	Неблагоприятные условия жизни; трудности в получении качественной медицинской помощи	- Улучшение условий жизни (напр. социальные меры для адекватного охлаждения зданий, повышения безопасности пищи, снижения уровня бедности) - Устранение неравенства (напр. этнической/гендерной диспропорции [гендер относится к социальной и культурной идентичности, а не к биологической], грамотности в вопросах здоровья, дискриминации, и неблагоприятных условий в удаленных регионах)
Раннее выявление	Лица с факторами риска ХБП	- Анализы мочи - Тесты на альбуминурию - СКр/рСКФ
	Лица в возрасте >45 лет в общей популяции	- Скрининг на факторы риска ХБП (в основном гипертензию, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение) - Образование населения и работников здравоохранения - Обеспечение того, чтобы необходимое лечение осуществлялось всем, кому оно должно проводиться
Угрозы почкам за счет влияния окружающей среды	Глобальное потепление	- Безотлагательно: снижение эмиссии ПГ - Адаптация условий труда (адекватная гидратация и защита от загрязнений и воздействия нефротоксинов) - Улучшение условий жизни (охлаждение зданий и озеленение)
	Наводнения, ураганы и тайфуны	- Безотлагательно: снижение эмиссии ПГ - Предотвращение наводнений - Защита от болезней, распространяющихся при наводнениях (напр. малярии и лихорадки Денге) - Обеспечение безопасного хранения запасов воды - Предотвращение риска контаминации воды в регионах, подверженных наводнениям
	Загрязнение мелкими частицами	- Снижение и предотвращение образования мелких частиц (промышленность, транспорт и лесные пожары) - Минимизация загрязнения и высвобождения мелких частиц
Трансплантация	Пропаганда донорства органов	- Предоставление четких рекомендаций по донорству органов и трансплантации - Действия против исключения доноров и реципиентов на основе сомнительных критериев - Стимулирование использования всех типов доноров (посмертных, живых, и после остановки кровообращения) - Пропаганда превентивной трансплантации - Техническая и институциональная поддержка в организации программ трансплантации в регионах с низкой трансплантационной активностью - Рекомендации по реагированию на платное донорство - Образование, кампании в прессе и социальных сетях
	Пропаганда трансплантации органов	- Предоставление четких рекомендаций по организации программ по донорству органов и трансплантации - Техническая и институциональная поддержка в организации программ трансплантации - Образование - Кампании в прессе и социальных сетях
	Ухудшение функции трансплантата со временем, пост-трансплантационные осложнения	- Исследования и инновации для улучшения продолжительности функционирования трансплантата (напр. органосберегающие процедуры, иммуносупрессия, и антифибротические подходы)
Диализ	Экологически безопасный диализ ^a	- Прозрачность в отношении выбросов от производства и транспортировки - Повторное использование отработанного диализата и концентрата после ОО - Снижение выбросов от производства и транспортировки - Регистрация и уменьшение выбросов на уровне центров - Повторное использование материалов - Уменьшение непроизводительного расхода воды - Сортировка отходов - Перитонеальный диализ - Домашний гемодиализ

Таблица 1 | (Продолжение) Различные действия, согласно темам и целям, чтобы сделать помощь пациентам с заболеваниями почек экологически благоприятной

Тема	Целевые популяции/цели	Действия
	Более простые и компактные диализные системы	- Перитонеальный диализ - Исследования и инновации
Всесторонняя консервативная помощь	Сохранение качества жизни, особенно у ослабленных и пожилых пациентов	- Обсуждение возможности консервативной помощи с пациентами - Совместное принятие решений - Осведомление кандидатов на ЗПТ и работников здравоохранения
Расширение возможностей пациентов	Все лица с ХБП	- Пропаганда предоставления корректной и полноценной информации всем кандидатам на ЗПТ - Совместное принятие решений - Содействие ориентированным на пациентов центрам и больницам - Вовлечение медицинских сестер в контакты с пациентами - Дискуссионные группы для обсуждения помощи пациентам с заболеваниями почек - Вовлечение пациентов в исследования и регистры - Обучение пациентов навыкам коммуникации
Помощь пациентам с заболеваниями почек в кризисных ситуациях	Все лица с ХБП Все кризисные ситуации Все страны и регионы, подверженные кризисным ситуациям	- Включение помощи пациентам с заболеваниями почек в планы подготовки к кризисным ситуациям - Осведомление органов власти - Развитие менее ресурсоемких методов лечения - Создание собственных планов подготовки к бедствиям, если помощь пациентам с заболеваниями почек не включена в официальные планы
Отстаивание интересов	Все сообщество, вовлеченное в помощь пациентам с заболеваниями почек	- Осведомление по вопросам почечного здоровья и бремени болезней почек на всех общественных уровнях - Образование и информация

ЗПТ, заместительная почечная терапия; ОО, обратный осмос; ПГ, парниковые газы; рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; СКр, сывороточный креатинин; ХБП, хроническая болезнь почек.

^a Детали см. на Рисунке 2 и в исследовании Vanholder et al. [6]

Таблица суммирует некоторые примеры, но не является исчерпывающей.

Подходы к экологически безопасному диализу



Рисунок 2 | Подходы к экологически безопасному диализу по категориям: производство, транспортировка, лечебный процесс и утилизация отходов. Перечень не является исчерпывающим. Более подробно – см. ссылку [41]. Безопасность для окружающей среды не должна достигаться за счет качества жизни пациента или его клинического состояния. Компактные диализные системы потребляют меньше воды или регенерируют диализат с помощью сорбентов.

дистого повреждения почек и ХБП, а также связанных с этим состояний – артериальной гипертензии, диабета и дислипидемии [15]. Однако скрининговые исследования мочи, включая тесты на альбуминурию, проводятся редко даже в странах с хорошо развитыми системами здравоохранения [16].

Тесты на альбуминурию позволяют выявлять скрытые случаи заболеваний в рамках всего кардиорено-метаболического континуума [15] и служат сигналом тревоги при состояниях, которые без лечения приводят к необратимому повреждению органов, включая почки. Прогрессирование всех выявленных таким образом состояний можно замедлить с помощью лечения, что в свою очередь позволит уменьшить индивидуальное и общественное бремя ХБП и почечной недостаточности. С помощью математических моделей было показано, что своевременный популяционный скрининг на альбуминурию и последующее лечение могут снизить вероятность диализа или трансплантации на протяжении жизни на 21,8%, а сердечно-сосудистых заболеваний – на 12% [17, 18]. Внедрение всеобщего скрининга, начиная с 45 или даже 35 лет, согласно имеющимся данным, может повысить экономическую эффективность и устойчивость системы здравоохранения [17]. Такие программы, как Программа скрининга и информирования о заболеваниях почек в США (KDSAP), способствуют пропаганде раннего скрининга и выявления ХБП [19].

Кроме того, заболевания почек должны быть в центре внимания и за пределами нефрологии – особенно при диабете, гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваниях и ожирении, поскольку они ускоряют неблагоприятные исходы при этих состояниях [20, 21]. Привлечение внимания к этой угрозе требует от нефрологического сообщества последовательной активной позиции [22], тем более что появились новые методы лечения, позволяющие замедлить прогрессирование [23]. Чтобы скрининг дал результаты, он должен сопровождаться просвещением как населения, так и медицинских работников первичного звена – врачей общей практики, медсестер, фармацевтов, а в условиях ограниченных ресурсов – медико-санитарных работников. Выявление ХБП и ее факторов риска должно сопровождаться назначением эффективных препаратов, учитывая широкий спектр их преимуществ, однако эти препараты должны быть повсеместно доступны и финансово необременительны.

Несмотря на растущее бремя ХБП, осведомленность о ней и ее раннее выявление остаются ограниченными в странах с низким и средним уровнем дохода. Пилотное исследование 2024 года в группах высокого риска в Индии показало распространенность ХБП на уровне 60%, однако осведомленность о ней была крайне низка (16,5% в сельской местности и 1,4% в городской) [24]. В Бразилии частота определения креатинина сыворотки и альбуминурии

остается ниже рекомендуемых значений, что ограничивает раннее выявление ХБП и возможности своевременного вмешательства [25]. Эти пробелы подчеркивают настоятельную необходимость включения основных скрининговых методов, таких как определение альбумина в моче и креатинина в сыворотке, в рутинную практику первичной медицинской помощи, особенно в регионах, где пациенты нередко обращаются уже на поздних стадиях болезни.

Экологические риски:

растущая проблема для здоровья почек

Мы наблюдаем стремительные климатические и экологические изменения, которые влекут за собой серьезные последствия для здоровья. Почки, играющие ключевую роль в поддержании водного баланса, особенно уязвимы перед этими сдвигами.

Глобальное потепление повышает риск теплового стресса и обезвоживания – основных причин острого повреждения почек (ОПП) и образования почечных камней [26, 27], которые в конечном счете приводят к ХБП [28]. Наибольшему риску подвержены работники, трудящиеся на открытом воздухе в условиях экстремальной жары, особенно при недостаточном потреблении воды или отсутствии адаптированных условий труда. Примером служит мезоамериканская нефропатия – быстро прогрессирующая форма ХБП, выявляемая у сельскохозяйственных рабочих в странах с (суб)тропическим климатом [29].

Изменение климата усиливает и частоту экстремальных погодных явлений – наводнений, ураганов, тайфунов. В сочетании с ростом температур это способствует распространению тропических болезней (малярии, лихорадки денге), а также инфекций, передающихся через воду – лептоспироза и инфекционной диареи [30], а все они могут вызывать ОПП. Паводковые воды, содержащие промышленные или природные загрязнители, также могут быть нефротоксичными. Кроме того, распространенность ХБП связана и с повышением в воздухе количества мелкодисперсных частиц, поступающих от промышленных производств, транспорта и лесных пожаров ХБП [31].

Основному воздействию этих факторов риска подвергаются уязвимые группы населения, зачастую живущие в недостаточно защищенных условиях, не имеющие доступа к охлаждению, зеленым зонам и безопасным условиям труда.

В 2024 году 77-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла знаковую резолюцию по изменениям климата и здоровью, признав экологический кризис серьезной угрозой благополучию человека и призвав к созданию климатически устойчивых низкоуглеродных систем здравоохранения. Резолюция рекомендовала государствам-членам включить вопросы здоровья в национальные климатические стратегии и одобрила для поддержки

реализации такие механизмы, как Альянс по преобразующим действиям в области климата и здравоохранения (АТАСН) [32].

Продолжая начатое, 78-я резолюция особо подчеркивала необходимость скоординированных глобальных действий перед лицом экологических угроз здоровью в целом и здоровью почек в частности. Вместе две этих резолюции возлагают на государства-члены двойную обязанность: рассматривать здоровье почек на стыке двух приоритетов – контроля над неинфекционными заболеваниями и защиты окружающей среды; и придерживаться более интегрированных, справедливых и экологически безопасных мер реагирования в сфере здравоохранения.

Однако снижение экологических рисков должно идти рука об руку со снижением воздействия на окружающую среду самой помощи пациентам с заболеваниями почек (см. следующий раздел).

Эко-рациональная помощь при почечной недостаточности: на пути к «зеленой» нефрологии

Идеальный способ предотвратить негативное воздействие вмешательств – сделать так, чтобы они вообще не потребовались. Соответственно, профилактика заболеваний способствует экологической безопасности планеты, поскольку позволяет отсрочить или вовсе избежать диализа, а также сократить потребление лекарств, производство которых тоже оставляет экологический след. В то же время, если препараты замедляют прогрессирование ХБП и отдалают необходимость в ЗПТ, это может компенсировать углеродный след от их производства. Вторичный анализ реальных данных плацебо-контролируемого исследования CREDENCE, изучавшего влияние канаглифлозина на исходы, показал снижение выбросов парниковых газов на 20-25% за 2,6 года наблюдения пациентов с диабетом 2 типа, не получавших ЗПТ [33].

Трансплантация: расширение доступа и экологическая устойчивость

Трансплантация обеспечивает наилучшие результаты среди всех методов ЗПТ – меньшие социальные издержки, более высокую выживаемость, лучшее качество жизни и значительно меньшее воздействие на окружающую среду по сравнению с диализом [34, 35].

Вместе с тем доступ к трансплантации почки крайне неравномерен как между странами, так и внутри них, и зависит от инфраструктуры здравоохранения, социально-экономического статуса и географического положения (сельская или же городская местность) [4]. Различается и практика донорства: одни страны преимущественно опираются на прижизненное донорство, другие – на посмертное донорство. Во многих регионах всё еще недостаточно применяются такие эффективные стратегии, как донорство после остановки кровообращения или

превентивная трансплантация, несмотря на их благоприятные исходы [36, 37]. Потенциальных доноров и реципиентов нередко исключают на основании произвольных критериев или предубеждений – под ограничения попадают определенные социальные группы, возрастные категории, женщины, лица с несущественными сопутствующими заболеваниями или так называемые маргинальные доноры. Отказ от маргинальных доноров снижает донорский пул, хотя имеющиеся данные подтверждают безопасность использования таких почек при условии тщательного обследования, длительного наблюдения реципиентов и коррекции факторов риска [38]. В странах с ограниченными ресурсами программы трансплантации почки часто развиты недостаточно или отсутствуют, что еще больше усугубляет неравенство в вопросах здоровья и увеличивает экономическое бремя.

Для сокращения неравенства в доступе к трансплантации необходимы четкие, признанные на глобальном уровне рекомендации по организации программ, этические и правовые механизмы противодействия платному донорству, а также техническая и институциональная поддержка со стороны стран и центров с развитыми трансплантационными программами. Важную роль играют и просветительские кампании, направленные на расширение донорского пула и преодоление культурных, религиозных и социальных барьеров.

Экологически безопасный диализ: снижение влияния на окружающую среду при расширении доступа

Большинство пациентов, получающих ЗПТ, находятся на диализе, несмотря на все перечисленные выше недостатки этого метода [35, 39]. В последние годы к ним добавилась еще одна проблема – экологическая нагрузка.

Сектор здравоохранения вносит существенный вклад в ухудшение состояния окружающей среды [40]. Диализ – один из главных «загрязнителей»: он требует постоянно повторяющегося и длительного потребления воды и энергии, сопровождается выбросами парниковых газов и образованием пластиковых отходов [41]. Процесс лечения составляет лишь часть этой нагрузки, в то время как около 70% выбросов парниковых газов, связанных со здравоохранением, приходится на систему снабжения – производство, транспортировку и утилизацию отходов [41-43]. Кроме того, значительные объемы отработанного диализата и концентрата после обратного осмоса обычно сбрасываются в канализацию, что особенно остро ощущается в засушливых регионах или в периоды засухи [41, 44].

Необходимы срочные меры:

- инвестиции в эко-рациональные диализные технологии, которые должны в первую очередь обеспечивать безопасность пациентов за счет

снижения выделения микропластика и других токсичных веществ, а также повышать комфорт лечения (например, за счет снижения шума аппаратов);

- критический пересмотр протоколов лечения с целью уменьшения экологического следа без ущерба для качества помощи;
- бóльшая прозрачность в отношении воздействия производства и транспортировки и того, как это воздействие может быть снижено (рис. 2).

Эта задача требует совместной работы промышленных компаний, врачей, пациентов, медицинских сестер, инженеров, химиков и экологов.

Домашние методы лечения – перитонеальный диализ (ПД) и большинство режимов домашнего гемодиализа, за исключением ежедневного продленного диализа – имеют экологические преимущества перед амбулаторным гемодиализом. Они сокращают потребность в транспортировке пациентов и персонала, снижают энергозатраты на поддержание температуры в помещении и потребление электроэнергии установками обратного осмоса, а в случае компактных систем гемодиализа и ПД – и расход воды. ПД оказывает меньшее воздействие на окружающую среду, чем амбулаторный гемодиализ [42, 45, 46], даже с учетом существенных выбросов при транспортировке более громоздких расходных материалов (в особенности на большие расстояния) [45]. Большинство режимов домашнего гемодиализа также демонстрируют экологическое преимущество перед амбулаторным гемодиализом, за исключением режима продленного гемодиализа 6 × 8 часов (со скоростью потока диализата 300 мл/мин) [46]. Дополнительного снижения экологической нагрузки можно достичь за счет инкрементного диализа (с постепенным повышением дозы) и оптимизации потока диализата [47], если это клинически допустимо, и пациент дал информированное согласие.

ПД и существующие компактные системы для гемодиализа могут также способствовать расширению доступа к лечению в условиях ограниченных ресурсов и в кризисных ситуациях. В настоящее время в стадии разработки или предварительных клинических испытаний находятся несколько систем регенерации диализата при помощи сорбентов, однако они еще не готовы к широкому клиническому применению [48]. Однако для того, чтобы такие технологии стали доступными в развивающихся странах, необходимо преодолеть барьеры, связанные с пошлинами на импорт и транспортными расходами, например, за счет организации локального производства.

Всесторонняя консервативная помощь: необходимая, но часто забываемая

Всесторонняя консервативная (или паллиативная) помощь – третий вариант лечения при почечной недостаточности, наряду с трансплантацией и диа-

лизом. Этот подход направлен на максимально возможное сохранение качества жизни с помощью полного медицинского сопровождения, но без инициации ЗПТ [49].

Консервативная помощь особенно подходит ослабленным и пожилым пациентам, у многих из которых в течение первого года после начала диализа быстро наступает снижение функционального статуса и возрастает смертность [50]. Пациенты с ХБП 3-5 стадий могут отдать предпочтение консервативной терапии, если диализ подразумевает учащение визитов в больницу или ограничение возможности путешествовать [51]. Несмотря на это, консервативная помощь по-прежнему применяется недостаточно широко [49, 52].

Просветительские программы, адресованные как пациентам с заболеваниями почек, так и медицинским работникам, должны повышать осведомленность о возможностях консервативной помощи. Более активное продвижение этого подхода позволит людям получать лечение, соответствующее их ценностям, обстоятельствам и пожеланиям, и одновременно снизить избыточную медицинскую, экономическую и экологическую нагрузку.

Расширение прав и возможностей пациентов:

«Слон в комнате»

Многие пациенты, особенно в странах с более низким валовым внутренним продуктом (ВВП), отмечают, что информация, предоставляемая перед началом ЗПТ, среднего или низкого качества [53].

Широко распространенным остается патерналистский подход к принятию решений, упускающий возможности заблаговременного планирования метода лечения, формирования сосудистого доступа и начала ЗПТ по желанию пациента. В противоположность этому, совместное принятие решений активно вовлекает пациента в выбор лечения, повышает удовлетворенность, качество жизни, улучшает исходы, способствует более частому выбору трансплантации и домашнего диализа и снижает зависимость от амбулаторного гемодиализа [53, 54].

Современные стационарные структуры остаются крайне недружелюбны к пациенту: даже те, кто готов отстаивать свои интересы, часто остаются неуслышанными. К возможным инновационным путям решения, в дополнение к уже обсуждавшимся в настоящем тексте образовательным и информационным инициативам, относятся: создание небольших амбулаторных отделений, не привязанных к крупным больницам; более активное участие медсестер в консультациях, дискуссионные группы с реальным участием пациентов. Поддержка со стороны пациентских организаций помогла бы ускорить внедрение этих изменений.

Качественная додиализная подготовка, точная оценка рисков и своевременное планирование метода лечения имеют решающее значение для улуч-

шения исходов и снижения затрат. Однако в условиях ограниченных ресурсов эти возможности часто упускаются из-за позднего направления, разобщенности центров оказания помощи, недостаточного информирования пациентов, низкой приверженности лечению и неотлаженной коммуникации.

Участие пациентов необходимо также и на этапе планирования исследований, интерпретации их результатов и ведения регистров, так как оно помогает вести работу в направлениях, действительно важных для людей. Пациентов также следует поощрять к участию в обучающих программах, которые дают возможность обрести уверенность и навыки коммуникации, позволяют становиться активными партнерами в лечении и определять будущее здоровья почек [55].

Помощь пациентам с заболеваниями почек в кризисных ситуациях: адаптация к меняющемуся миру

Число людей, страдающих от кризисных ситуаций, неуклонно растет – в силу роста населения, изменений климата и нарастающей геополитической нестабильности. К таким кризисным ситуациям относятся как стихийные бедствия (землетрясения, наводнения, экстремальные погодные явления и пандемии), так и антропогенные катастрофы, прежде всего вооруженные конфликты [56].

Люди с заболеваниями почек особенно уязвимы: они зависят от специализированных лекарств и ресурсоемких методов лечения, таких как диализ. Для проведения последнего необходимы квалифицированный персонал, чистая вода, электричество, исправное оборудование, возможности транспортировки расходных материалов и надежная инфраструктура – а именно эти ресурсы в кризисных ситуациях страдают в первую очередь [56].

Пропуск процедур диализа способен быстро привести к жизнеугрожающим осложнениям – например, к гиперкалиемии, которая может потребовать срочной эвакуации [57]. Прерывание лекарственной терапии может ускорить прогрессирование ХБП или вызвать отторжение почечного трансплантата. Несмотря на все эти риски, потребности людей с заболеваниями почек редко учитываются в официальных планах действий при чрезвычайных ситуациях.

В условиях, когда кризисы становятся все более частыми и тяжелыми, здоровье почек должно быть включено в планирование на случай катастроф и в протоколы экстренного реагирования. Необходимо последовательно и скоординированно доводить до сведения властей особые потребности нефрологического сообщества. Если помощь пациентам с заболеваниями почек не включена в общие планы действий при катастрофах, нефрологическим сообществам и нефрологам следует разрабатывать собственные планы. Одновременно сохраняется острая потребность в создании менее ресурсозависимых стратегий лечения.

Призыв к действию:

коллективная и глобальная ответственность

Традиционная модель помощи пациентам с заболеваниями почек, ориентированная на амбулаторный гемодиализ, больше не является устойчивой – ни экологически, ни экономически, ни этически (рис. 1). Люди, живущие с ХБП, остро нуждаются в лучшем качестве жизни и медицинской помощи. Преобразование требует *целостного подхода* (таблица), при котором все заинтересованные стороны учитывают каждый из ключевых вопросов, обсуждаемых выше, адаптируя их к местным условиям, инфраструктуре и ресурсам.

ВДП 2026 превращает этот запрос в призыв к глобальным действиям:

- *Население в целом* следует информировать о почечных параметрах и показателях функции почек и побуждать спрашивать о них у врачей.
- *Работников*, особенно занятых на открытом воздухе в сельском хозяйстве и строительстве, следует информировать о профессиональных вредностях, таких как высокие температуры и загрязнение окружающей среды и о том, как снизить их воздействие для сохранения здоровья почек.
- *Людей с заболеваниями почек и их сообщества* необходимо наделять полномочиями для активного участия в формировании путей оказания помощи, которые отвечают их потребностям и приносят им пользу.
- *Медицинские работники* должны сместить акцент в пользу интегрированной, профилактической и ориентированной на сообщество помощи, которая улучшает благополучие и экологическую ответственность, с упором на ранние стадии болезни и внебольничные подходы к оказанию помощи.
- *Исследователи и промышленные компании* должны бросить вызов существующему положению дел и отдавать приоритет инновациям, стремясь к равноправию, гибкости, пациент-ориентированности и экологической безопасности.
- *Политики и руководители здравоохранения* должны признать кардио-рено-метаболический кластер критической угрозой общественному здоровью, что должно стимулировать реорганизацию системы и продвижение эффективной помощи пациентам с заболеваниями почек за счет инициатив по финансированию и возмещению расходов.
- *Организации по защите прав пациентов* должны быть признаны важными партнерами в разработке, реализации и оценке политических инициатив, чтобы гарантировать, что система строится вокруг реальных потребностей пациентов. Однако активное отстаивание интересов является ответственностью всего нефрологического сообщества.

- Глобальное партнерство в области здравоохранения призвано объединять эти усилия, выступая на всех уровнях за сплоченную, готовую к будущему помощь пациентам с заболеваниями почек и глобальное здоровье.

Повсеместное отсутствие осведомленности – среди общественности, политиков и даже медицинских работников – способствует сохранению неравенства по социально-экономическим, гендерным, этническим, национальным и региональным признакам. Решение этой проблемы требует масштабной просветительской работы, которая донесет до общества угрозу для здоровья и все бремя, связанное с повреждением почек и заболеваниями почек.

Учитывая демографические и геополитические тенденции, грамотно спланированный скрининг, раннее выявление и профилактика являются первоочередными шагами к достижению целей устойчивого развития. Эти меры снижают количество осложнений, прогрессирование до поздних стадий болезни почек и потребность в ЗПП. Профилактика в конечном итоге будет также способствовать укреплению глобального здоровья, поскольку позволяет замедлить течение заболеваний, которые либо часто приводят к ХБП, либо осложняют ее, либо ускоряются вследствие ХБП. Это существенно снижает личные и социальные проблемы, которые возникают даже в странах с развитой системой социальной защиты. При отсутствии всеобщего охвата услугами здравоохранения это будет иметь еще более важные преимущества, предотвращая ранние смер-

тельные исходы и катастрофические финансовые последствия для многих людей.

Заключение: интеграция здоровья почек в повестку глобального здоровья и экологической безопасности

Признание ВОЗ на 78-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения заболеваний почек глобальным приоритетом стало поворотным моментом [5]. Это решение дает всесторонние полномочия для безотлагательных действий и служит прочной основой для отстаивания интересов как на национальном, так и на международном уровне.

Тема Всемирного дня почки 2026 года призвана стать катализатором: здоровье почек и помощь пациентам с заболеваниями почек должны быть встроены в более широкий контекст глобального здоровья и экологической устойчивости. Переход к пациент-ориентированным моделям требует активного участия всех заинтересованных сторон, которые разделяют эту ответственность – представителей секторов здравоохранения, охраны окружающей среды, трудовых отношений и политики. Достичь цели можно только посредством партнерства и коалиций с профессиональными сообществами смежных специальностей.

Эта публикация и Всемирный день почки 2026 обращаются с единым, неотложным призывом: сделать здоровье почек одним из столпов более здорового, справедливого и экологически безопасного будущего. Решения, принимаемые сегодня, определят жизнь миллионов людей на десятилетия вперед.

Список литературы

1. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nature reviews Nephrology* 2024; 20(7): 473-85.
2. Collaborators GBDKfWRT. Global, regional, and national prevalence of kidney failure with replacement therapy and associated aetiologies, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet Glob Health* 2025; 13(8): e1378-e95.
3. Vanholder R, Annemans L, Bello AK, et al. Fighting the unbearable lightness of neglecting kidney health: the decade of the kidney. *Clinical kidney journal* 2021; 14(7): 1719-30.
4. Vanholder R, Annemans L, Braks M, et al. Inequities in kidney health and kidney care. *Nature reviews Nephrology* 2023; 19(11): 694-708.
5. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB156/B156_20-en.pdf.
6. Vanholder R, Coppo R, Bos WJW, et al. A Policy Call to Address Rare Kidney Disease in Health Care Plans. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2023; 18(11): 1510-8.
7. Gregg EW. Diabetes-related disability as a target for prevention. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2013; 1(2): 81-2.
8. Vanholder R, Annemans L, Brown E, et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nature reviews Nephrology* 2017; 13(7): 393-409.
9. <https://www.worldkidneyday.org/facts/8-golden-rules/>
10. Norton JM, Moxey-Mims MM, Eggers PW, et al. Social Determinants of Racial Disparities in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2016; 27(9): 2576-95.
11. Ferro CJ, Wanner C, Layekx V, et al. ABCDE to identify and prevent chronic kidney disease: a call to action. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2025.
12. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2017; 28(1): 368-75.
13. Cordero L, Ortiz A. Albuminuria-based universal screening for CKD should be implemented now in high-income countries. *Kidney international* 2025; 108(5): 754-9.
14. Stehle T, Delanaye P. Which is the best glomerular filtration marker: Creatinine, cystatin C or both? *European journal of*

clinical investigation 2024; 54(10): e14278.

15. *van Mil D, Kieneker LM, Evers-Roeten B, et al.* Participation rate and yield of two home-based screening methods to detect increased albuminuria in the general population in the Netherlands (THOMAS): a prospective, randomised, open-label implementation study. *Lancet* 2023; 402(10407): 1052-64.

16. *Tangri N, Alvarez CS, Arnold M, et al.* Suboptimal monitoring and management in patients with unrecorded stage 3 chronic kidney disease in real-world settings: Insights from REVEAL-CKD. *European journal of clinical investigation* 2024; 54(11): e14282.

17. *Pouwels X, van Mil D, Kieneker LM, et al.* Cost-effectiveness of home-based screening of the general population for albuminuria to prevent progression of cardiovascular and kidney disease. *EClinicalMedicine* 2024; 68: 102414.

18. *Chavarina KK, Lou-Meda R, Luyckx VA.* Strategic rebalancing of kidney-related investments is key to implementing the WHO kidney health resolution. *Nature reviews Nephrology* 2025; 21(12): 813-4.

19. www.kdsap.org.

20. *Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al.* Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2013; 24(2): 302-8.

21. *Wan EYF, Yu EYT, Chin WY, et al.* Burden of CKD and Cardiovascular Disease on Life Expectancy and Health Service Utilization: a Cohort Study of Hong Kong Chinese Hypertensive Patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2019; 30(10): 1991-9.

22. *Luyckx VA, Ulasz, II.* Kidney disease must be counted everywhere. *Lancet* 2025.

23. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD WG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international* 2024; 105(4S): S117-S314.

24. *Rama Krishna C, Venkateswar S, Bogdan M, et al.* Point-of-Care Testing and Integrated Digital Health Technology for CKD Screening in High-Risk Populations of India. *Kidney international reports* 2025; 10(7): 2128-39.

25. *Guedes M, Dias PT, Rea RR, et al.* Patterns of kidney function and risk assessment in a nationwide laboratory database: the Brazilian CHECK-CKD study. *BMC nephrology* 2024; 25(1): 191.

26. *Hajat S, Casula A, Murage P, et al.* Ambient heat and acute kidney injury: case-crossover analysis of 1 354 675 automated e-alert episodes linked to high-resolution climate data. *Lancet Planet Health* 2024; 8(3): e156-e62.

27. *Maline GE, Goldfarb DS.* Climate change and kidney stones. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2024; 33(1): 89-96.

28. *Gopalakrishnan N, Sudbarshini S, Sakthirajan R, et al.* CKDu-AGRI Study-a population-based cross-sectional study of chronic kidney disease and chronic kidney disease of unknown aetiology among agricultural workers in Tamil Nadu, India. *Lancet Reg Health Southeast Asia* 2025; 42: 100683.

29. *Garcia-Trabanino RA.* The Human Burden of Meso-american Nephropathy: Diagnosis and Treatment in a Complex Web of Socioeconomics, Context, and Stigma. *Seminars in nephrology* 2025; 45(1-2): 151601.

30. *Chretien JP, Anyamba A, Small J, et al.* Global climate anomalies and potential infectious disease risks: 2014-2015. *PLoS Curr* 2015; 7.

31. *Bowe B, Artimovich E, Xie Y, Yan Y, Cai M, Al-Aly Z.* The global and national burden of chronic kidney disease attributable to ambient fine particulate matter air pollution: a modelling study. *BMJ Glob Health* 2020; 5(3): e002063.

32. <https://climahealth.info/alliance-for-transformative-action-on-climate-and-health-atach-meeting-on-accessing-climate-finance-for-health/>.

33. *Talbot B, Fletcher RA, Neal B, et al.* The potential for reducing greenhouse gas emissions through disease prevention: a secondary analysis of data from the CREDENCE trial. *Lancet Planet Health* 2024; 8(12): e1055-e64.

34. *Vanholder R, Dominguez-Gil B, Busic M, et al.* Organ donation and transplantation: a multi-stakeholder call to action. *Nature reviews Nephrology* 2021; 17(8): 554-68.

35. *Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, et al.* Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2011; 11(10): 2093-109.

36. *Schaapherder A, Wijermars LGM, de Vries DK, et al.* Equivalent Long-term Transplantation Outcomes for Kidneys Donated After Brain Death and Cardiac Death: Conclusions From a Nationwide Evaluation. *EClinicalMedicine* 2018; 4-5: 25-31.

37. *Azeggami T, Kounoue N, Sofue T, et al.* Efficacy of preemptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure* 2023; 45(1): 2169618.

38. *Achkar KA, Abdelnour LM, Abu Jawdeh BG, Tantistatamoa E, Al Ammary F.* Evaluation and Long-Term Follow-Up of Living Kidney Donors. *Adv Kidney Dis Health* 2024; 31(5): 400-7.

39. *Barracough KA, Agar JWM.* Green nephrology. *Nature reviews Nephrology* 2020; 16(5): 257-68.

40. *Lenzen M, Malik A, Li M, et al.* The environmental footprint of health care: a global assessment. *Lancet Planet Health* 2020; 4(7): e271-e9.

41. *Vanholder R, Agar J, Braks M, et al.* The European Green Deal and nephrology: a call for action by the European Kidney Health Alliance. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2023; 38(5): 1080-8.

42. *Connor A, Lillywhite R, Cooke MW.* The carbon footprint of a renal service in the United Kingdom. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 2010; 103(12): 965-75.

43. *Piccoli GB, Nazha M, Ferraresi M, Vigotti FN, Pereno A, Barbero S.* Eco-dialysis: the financial and ecological costs of dialysis waste products: is a 'cradle-to-cradle' model feasible for planet-friendly haemodialysis waste management? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2015; 30(6): 1018-27.

44. *Tarras F, Benjelloun M, Benjelloun O.* Recycling wastewater after hemodialysis: an environmental analysis for alternative water sources in arid regions. *American journal of kidney diseases:*

the official journal of the National Kidney Foundation 2008; 52(1): 154-8.

45. *McAlister S, Talbot B, Knight J, et al.* The Carbon Footprint of Peritoneal Dialysis in Australia. *Journal of the American Society of Nephrology*: JASN 2024; 35(8): 1095-103.

46. *Barracough KA, Talbot B, Knight J, et al.* Carbon Emissions From Different Dialysis Modalities: A Life Cycle Assessment. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2025; 86(4): 465-74 e1.

47. *Solomon D, Arumugam V, Sakthirajan R, et al.* A Pilot Study on the Safety and Adequacy of a Novel Ecofriendly Hemodialysis Prescription-Green Nephrology. *Kidney international reports* 2024; 9(5): 1496-503.

48. *Ramada DL, de Vries J, Vollenbroek J, et al.* Portable, wearable and implantable artificial kidney systems: needs, opportunities and challenges. *Nature reviews Nephrology* 2023; 19(8): 481-90.

49. *Lunney M, Bello AK, Levin A, et al.* Availability, Accessibility, and Quality of Conservative Kidney Management Worldwide. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN 2020; 16(1): 79-87.

50. *Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE.* Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *The New England journal of medicine* 2009; 361(16): 1539-47.

51. *Morton RL, Snelling P, Webster AC, et al.* Factors influencing patient choice of dialysis versus conservative care to treat end-stage kidney disease. *CMAJ*: Canadian Medical Association

journal = *journal de l'Association medicale canadienne* 2012; 184(5): E277-83.

52. *Stel VS, de Jong RW, Kramer A, et al.* Supplemented ERA-EDTA Registry data evaluated the frequency of dialysis, kidney transplantation, and comprehensive conservative management for patients with kidney failure in Europe. *Kidney international* 2021; 100(1): 182-95.

53. *de Jong RW, Stel VS, Rahmel A, et al.* Patient-reported factors influencing the choice of their kidney replacement treatment modality. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2022; 37(3): 477-88.

54. *Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA.* Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychother Psychosom* 2008; 77(4): 219-26.

55. EUPATI. <https://eupati.eu/>.

56. *Sever MS, Luyckx V, Tonelli M, et al.* Disasters and kidney care: pitfalls and solutions. *Nature reviews Nephrology* 2023; 19(10): 672-86.

57. *Pawlowicz-Szylarska E, Vanholder R, Sever MS, et al.* Distribution, preparedness and management of Ukrainian adult refugees on dialysis-an international survey by the Renal Disaster Relief Task Force of the European Renal Association. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2023; 38(10): 2407-15.

Дата получения статьи: 24.02.2026

Дата принятия к печати: 24.02.2026

Submitted: 24.02.2026

Accepted: 24.02.2026

Хроническая болезнь почек как следствие острых морфофункциональных изменений в почках при хирургических заболеваниях органов брюшной полости

С.В. Полунин¹, С.Н. Переходов², Н.О. Бартош³, В.Е. Милюков³, К.К. Нгуен⁴

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, Москва, Госпитальная площадь 3, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127473, Москва, Делегатская ул., д. 20, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

⁴ Университет им. Йерсена, Далат, ул. Тон Тхат Тунг, д. 27, Вьетнам

Для цитирования: Полунин С.В., Переходов С.Н., Бартош Н.О. и соавт. Хроническая болезнь почек как следствие острых морфофункциональных изменений в почках при хирургических заболеваниях органов брюшной полости. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):22-30. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-22-30

Chronic kidney disease resulting from acute morphofunctional changes in the kidneys in patients with abdominal surgical conditions

S.V. Polunin¹, S.N. Perehodov², N.O. Bartosh³, V.E. Milyukov³, K.K. Nguyen⁴

¹ N.N. Burdenko Federal State Budgetary Institution, Russian Ministry of Defense, 3 Hospitalnaya pl., Moscow, 105094, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» Ministry of Health of the Russian Federation, 20 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

⁴ Yersin University of Da Lat.st., 27 Ton That Tung, Da Lat City, Vietnam

For citation: Polunin S.V., Perehodov S.N., Bartosh N.O. et al. Chronic kidney disease resulting from acute morphofunctional changes in the kidneys in patients with abdominal surgical conditions. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):22-30. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-22-30

Резюме

Распространенность хронической болезни почек не имеет тенденции к снижению в течение последних 50 лет и соизмерима с распространенностью таких заболеваний, как гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Сегодня не вызывает сомнения развитие хронической болезни почек как исход острого повреждения почек. Исследования последних лет показали, что острое повреж-

Адрес для переписки: Полунин Сергей Викторович

e-mail: spolunin2@yandex.ru

Corresponding author: Sergey V. Polunin

e-mail: spolunin2@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0001-1820-2968>

дение почек является одним из самых частых осложнений после неотложных абдоминальных операций. В то же время, состояние этой проблемы недостаточно представлено в общехирургических публикациях из-за отсутствия тесной научной коммуникации между хирургами и нефрологами. В настоящее время диагностика острого повреждения почек в общехирургических стационарах основана исключительно на установлении повышения уровня креатинина в сыворотке крови и/или снижении диуреза. Однако сывороточный креатинин, являясь маркером скорости клубочковой фильтрации, оказался нечувствителен к острым изменениям функции почек, и этот факт может являться одной из причин запоздалой клинической диагностики повреждения, а также фактором недооценки выраженности изменений канальцев и клубочков в почках. Выраженный клинический симптом начальной стадии острого повреждения почек – циркуляторный коллапс, в некоторых случаях бывает столь непродолжительным, что остается незамеченным. Без глубоких знаний динамики морфофункциональных изменений, протекающих на уровне микроциркуляторного компонента почечных телец и гемомикроциркуляции в паренхиме почек при эндотоксикозе, являющихся патогенетической основой острого повреждения почек и развития хронической болезни почек после его устранения, не может быть качественного улучшения патогенетической терапии осложнений urgentных хирургических заболеваний и профилактики развития зависимости от методов заместительной почечной терапии как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде. Одним из объективных критериев определения степени, обоснования профилактики и лечения острого повреждения почек при хирургических заболеваниях органов брюшной полости является фактор времени, объективность которого необходимо доказать в экспериментальных исследованиях при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости и изучения морфофункциональных изменений в почечных тельцах.

Ключевые слова: острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, странгуляционная кишечная непроходимость, перитонит, полиорганная недостаточность

Abstract

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) has not decreased over the past 50 years and is now comparable to that of major conditions as hypertension and diabetes mellitus. It is now well established that CKD may develop as a consequence of acute kidney injury (AKI). Recent studies indicate that AKI is among the most common complications following emergency abdominal surgery. However, this problem remains insufficiently represented in general surgical literature, partly due to limited scientific interaction between surgeons and nephrologists.

In general surgical hospitals, the diagnosis of AKI is currently based mainly increases in serum creatinine and/or decreases in urine output. However, serum creatinine, as a marker of glomerular filtration rate, is relatively insensitive to acute changes in renal function. This limitation may contribute to delayed clinical diagnosis and underestimation of the severity tubular and glomerular injury.

Circulatory collapse is a prominent clinical sign of the early stage of AKI, but in some cases it is so transient that it remains unnoticed. A detailed understanding of the dynamics of morphological and functional changes at the level of the renal microcirculation, renal corpuscles, and parenchymal microcirculation during endotoxemia is essential, as these processes form the pathogenetic basis of AKI and the subsequent development of CKD even after apparent recovery. Without such knowledge, meaningful improvements in pathogenetically targeted therapy for complications of urgent abdominal surgical diseases and in the prevention of dependence on renal replacement therapy, both in the early and late postoperative periods, are unlikely.

One objective criterion for assessing the severity of AKI and the effectiveness of its prevention and treatment in abdominal surgical diseases of the is the time factor. Its significance should be validated experimentally through models of acute strangulatory small intestinal obstruction and through the study of associated morphological and functional changes in the renal corpuscles.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, strangulation intestinal obstruction, peritonitis, multiple organ failure

В настоящее время одним из наиболее важных, имеющих общественное значение неинфекционных заболеваний даже в экономически развитых странах мира является хроническая болезнь почек (ХБП), частота встречаемости которой достигает 10% [1, 2]. По данным современных медицинских наблюдений, летальность, связанная с нарушением функции

почек, является седьмым ведущим по значимости фактором среди причин смерти населения во всем мире и составляет около 3 миллионов случаев в год [3, 4]. При этом отмечено, что в условиях дефицита ресурсов, в особенности при ограниченности доступа к заместительной терапии почечной недостаточности, фактическая летальность может достигать

5 миллионов случаев в год, если учитывать также и прогнозируемые утраты жизни пациентов вследствие острого повреждения почек (ОПП) [5]. Такие высокие показатели смертности в мире, по мнению ведущих медицинских специалистов, являются следствием неадекватности профилактики, ранней диагностики и лечения хронической болезни почек [6]. Ранняя диагностика и стратификация риска создают возможности для назначения терапии, позволяющей замедлить или сделать обратимым течение ХБП. Однако подавляющее большинство людей (от 80% до 95%) в различных регионах мира, живущих с заболеваниями почек, не знают о своем заболевании, поскольку на ранних стадиях оно часто протекает бессимптомно, и даже среди пациентов, которым диагноз был установлен, многие не получают надлежащего лечения по поводу болезни почек [7].

Отмечено, что ХБП также является существенным экономическим бременем с экспоненциальным увеличением расходов по мере развития ХБП, связанных с затратами на диализ и трансплантацию, а также на терапию сопутствующих заболеваний и осложнений, которые при ХБП проявляются, накапливаются и прогрессируют с течением времени. В США ежегодно расходы на оплату услуг федеральной программы медицинского страхования для всех пациентов с ХБП, получающих то или иное лечение, в среднем около 86,1 млрд долларов, что составляет 22,6% от общих расходов [8]. В странах Евросоюза было подсчитано, что ранняя диагностика и профилактика ХБП могут сэкономить системе здравоохранения около 10,2 млрд евро в течение 20 лет [9]. Данные в менее экономически развитых странах, где большинство расходов оплачиваются пациентом самостоятельно, в доступных медицинских статистических исследованиях почти не представлены.

Несмотря на вышеизложенные факты, невзирая на клинические рекомендации по профилактике и управлению распространенными факторами риска развития заболеваний почек, подчеркивающих важность раннего скрининга ХБП, до сих пор уровень диагностики ХБП, особенно до клинических проявлений терминальной стадии, на ступени первичного медицинского звена остается на недостаточном уровне. Во всем мире лишь у части людей с этими заболеваниями установлен диагноз ХБП, а еще меньшее число пациентов получают целевое лечение [10]. В медицинских исследованиях доказано, что, по крайней мере, каждый пятый человек с гипертензией и каждый третий человек с диабетом имеет также и ХБП, но только у 40% и 60% людей с гипертензией и диабетом, соответственно, установлен диагноз ХБП и гораздо меньшая часть пациентов получают адекватное лечение и достигают его удовлетворительных показателей [11, 12]. Люди умирают из-за упущенных возможностей по ранней диагностике и профилактике ХБП.

Учитывая грозные последствия прогрессирования болезни почек – утрату функции почек и смерть – крайне важно начать лечение на ранних стадиях. Возможности ранней диагностики и лечения заболеваний почек должны быть максимально расширены, начинаясь с уровня первичной медицинской помощи [13].

Сегодня не вызывает сомнения развитие хронической болезни почек как исход острого повреждения почек [14, 15].

Одной из групп пациентов наибольшего риска, у которых развивается острое повреждение почек, являются пациенты, перенесшие оперативные вмешательства по поводу urgentной хирургической патологии органов брюшной полости.

Внедрение в urgentной хирургии новейших медицинских хирургических и анестезиологических технологий позволило раскрыть перед клиницистами большие перспективы оказания эффективной медицинской помощи, увеличить возможности и варианты выполнения оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Однако, наряду с ростом числа и объема оперативных вмешательств, увеличивается и частота спаячной болезни брюшной полости в раннем и позднем послеоперационном периодах, апофеозом которой является острая спаячная тонкокишечная непроходимость (ОСТКН), клиническая картина которой определяется странгуляционным компонентом поражения тонкой кишки с последующим развитием перитонита и, следовательно, эндотоксикоза.

Кроме того, существенно значимым проблемным элементом, связанным с увеличением хирургической активности, является развитие послеоперационных вентральных грыж. Несмотря на широкое применение в хирургии малоинвазивных технологий, количество оперативных вмешательств, выполненных из лапаротомного доступа, не уменьшается. Несмотря на совершенствование хирургической техники, не менее 20% лапаротомий осложняется образованием послеоперационных вентральных грыж, а в группах риска частота их возникновения достигает 35% [16, 17]. Важно и то, что частота срединных послеоперационных вентральных грыж имеет тенденцию к увеличению и составляет 57-83% от всех брюшных грыж [18]. Отдельно стоит обратить внимание на категорию пациентов с ожирением, у которых частота возникновения послеоперационных вентральных грыж нередко достигает 64%, а по данным отдельных сообщений достигает 92% [19].

По данным современной медицинской литературы, ущемление развивается у 20% больных грыжами и среди острых хирургических нозологических форм ущемленные грыжи передней брюшной стенки устойчиво занимают по частоте встречаемости 3-4-ое место, уступая острому аппендициту, панкреатиту, холециститу [20, 21]. Следует отметить при этом, что особенно важно, по нашему мнению,

ущемлённые вентральные грыжи, при ущемлении в грыжевом мешке петли тонкой кишки и ее брыжейки, представляют собой типичный вариант странгуляционной острой тонкокишечной непроходимости. Именно поэтому в клинических симптомах ущемленной грыжи в дальнейшем присоединяются и симптомы перитонита и эндотоксикоза.

По данным литературы известно, что острое повреждение почек после оперативных вмешательств в ургентной абдоминальной хирургии может наблюдаться более чем у 40% взрослых, причем даже небольшое повышение уровня креатинина по сравнению с дооперационным существенно повышает риск развития осложнений со стороны почек, вплоть до неблагоприятного исхода заболевания [22, 23]. По данным исследований в клинике Питтсбургского университета, проведенных в девяностые-двухтысячные годы, повышение креатинина крови на 0,3 мг/дл и более сопровождалось двукратным повышением летальности, в полтора раза увеличивалась продолжительность пребывания пациента в стационаре и объем послеоперационных затрат [24].

При изолированном остром повреждении почек летальность может достигать 34% [25, 26]. Однако последние два десятилетия в послеоперационных отделениях и отделениях интенсивной терапии изолированное ОПП встречается всё реже. В 30-60% случаев ОПП является «пусковым звеном» и/или компонентом синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), что значительно ухудшает прогноз заболевания, увеличивается показатель уровня летальности [27, 28]. Летальность при перитоните, осложнённом полиорганной недостаточностью, варьирует от 20-30% до 80-90%, а если ОПП входит в состав полиорганной недостаточности, то смертность достигает уже 95% [29, 30]. Следовательно, почечную дисфункцию нужно рассматривать как выраженное нарушение гомеостаза, оказывающее существенно значимое влияние на функционирование других органов и систем.

Острое повреждение почек – неспецифический синдром, развивающийся вследствие острой транзиторной или необратимой утраты гомеостатических функций почечной ткани с последующим повреждением канальцев и отеком интерстициальной ткани. Функция почек при этом в большей степени сохранена, однако нарушение гемодинамики, токсемия и гиповолемия приводят к сужению просвета почечных сосудов и снижению почечного кровотока, в результате чего уменьшается перфузируемый через почки объем крови, происходит недостаточное очищение ее от азотистых метаболитов и развитие азотемии. На долю преренального ОПП приходится около 40-60% случаев, однако при своевременно не диагностированном, длительно персистирующем преренальном ОПП оно может переходить в ренальную форму, а также, кроме того, гипоперфузия почек делает их более чувствительными к различным

нефротоксическим веществам, включая лекарственные препараты [31].

ОПП является не только одним из самых частых осложнений после неотложных абдоминальных операций, но и значительно ухудшает течение и прогноз послеоперационного периода. Следовательно, данное осложнение требует научно обоснованного прогнозирования, профилактики, своевременной диагностики и лечения в послеоперационном периоде. Из этого следует, что пациенты, перенесшие оперативное вмешательство по поводу ургентной абдоминальной хирургической патологии, особенно с риском развития ОПП, должны быть включены в группу риска развития ХБП и, также, включаться в группу, требующую динамического наблюдения у нефролога в послеоперационном периоде, а для нефрологов, в свою очередь, необходимы соответствующие клинические рекомендации для предупреждения развития или прогрессирования ХБП у данной группы пациентов [32, 33].

Отдельную проблему в непрофильных (не нефрологических) стационарах до последнего времени представляло отсутствие общепринятых подходов к критериям оценки степени повреждения и нарушения функции почек. При острой абдоминальной патологии, в частности при острой кишечной непроходимости и при ущемлённых грыжах, острое поражение органов-мишеней (в том числе почек) не всегда диагностируется. В связи короткими сроками пребывания в стационаре, на ранних сроках не успевает развиться клиника (симптоматика) поражения почек. По разрешению хирургической проблемы пациент выписывается из стационара, профилактика острого повреждения почек не проводится, что в будущем является фоном для развития социально значимой патологии – хронической болезни почек.

Лабораторные изменения редко выявляются методиками, которые проводятся в общехирургических стационарах, и не целенаправлены на диагностику поражения почек. В общехирургических стационарах критерии диагностики ОПП основаны на показателях концентрации сывороточного креатинина и количестве выделяемой мочи. Однако сывороточный креатинин, являясь маркером скорости клубочковой фильтрации, оказался нечувствителен к острым изменениям функции почек, и этот факт может являться одной из причин запоздалой клинической диагностики, а также фактором недооценки выраженности повреждения канальцев и клубочков. Это поздние показатели, их практическая ценность весьма ограничена, и они не обеспечивают раннего обнаружения наступающего ОПП. В частности, повышенные уровни сывороточного креатинина не информативны ни в отношении точного времени, когда наступает ОПП, ни в отношении тяжести клубочкового или канальцевого поражения [34].

В целом, как показывают многочисленные исследования: высокий сывороточный креатинин не специфичен для поврежденных почек, его уровень может варьировать в широком диапазоне в зависимости от многих не ренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, статус обезвоживания и др.), до 50% ренальных функций может быть утрачено до повышения креатинина, уровень креатинина не отражает функции почек до того момента, пока не установится стационарное состояние, т.е., через 2-3 дня после наступления ОПП. И, следовательно, использование уровней креатинина для принятия клинических решений не дает положительных результатов [35, 36].

Такие способы диагностики клубочковой фильтрации, как определение цистеинового ингибитора протеаз (Цистатина С) и нейтрофил-желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) безусловно являются более специфичными, динамика их изменений проявляется на 12 ч ранее, чем изменение креатинина. Но при отсутствии симптоматики они не входят в перечень скрининговых исследований при острой абдоминальной патологии. Следовательно, не проводится глубокий анализ обследования органов мишеней (почек), не верифицированные морфофункциональные изменения приводят к развитию необратимых изменений в почках. Возможность использования более надежных методов определения СКФ, связанных с введением экзогенных гломерулотропных маркеров (инулин, полифруктозан, ЭДГА, ДТПА, рентгеновские контрасты), в силу сложности, трудоемкости, длительности и высокой стоимости у пациентов с ОПП, особенно находящихся в критическом состоянии, близка к нулю.

В целом, общехирургических стационарах большее число исследований по биомаркерам пока не нашли отражения в общепринятых рекомендациях по диагностике ОПП.

На основе вышесказанного сложно дать объективную оценку результатам исследований по эпидемиологии и изучению исходов этого состояния. В частности, заболеваемость ОПП, по данным ряда разработок, варьировала от 1 до 31%, а летальность составляла от 19 до 83% [37, 38]. ОПП при этом чаще всего трактуют, как «внезапное и устойчивое снижение функции почек». Неоднозначность сложившегося положения в отношении определения и стратификации тяжести ОПП требовала решения, которое соответствовало бы современным представлениям о физиологии и патофизиологии почек и, самое главное, возможностям реальной клинической диагностики и практики.

Один из вариантов такого решения был предложен группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), а позже – Acute Kidney Injury Network (AKIN). Результаты их работы оказались во многом сходными с итогами деятельности участников комитетов K/DOQI и KDIGO, разработавших концеп-

цию хронической болезни почек и предложивших принципы градации тяжести данного состояния. Экспертами ADQI было предложено следующее определение ОПП – «внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации или объема мочи или того и другого вместе». При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 месяца, может рассматриваться как «острая». Обычно развитие ОПП происходит в течение 1-7 суток. Критерием «устойчивости» дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более [39].

Рассматривая проблему определения критериев тяжести ОПП, эксперты ADQI исходили из ряда принципов:

- Изменения функции почек должны отсчитываться от определенного базального уровня.
- Должна быть учтена возможность острого ухудшения функции почек у пациентов с уже существующей хронической почечной дисфункцией («ОПП на ХПН»).
- Критерии диагностики и оценки тяжести ОПП должны быть легко применимы в различных клинических центрах.
- Должны быть определены чувствительность и специфичность этих критериев.

Однако в клинической практике на территории Российской Федерации критерии ОПП пристально рассматриваются только при наличии симптоматики и целенаправленной диагностике ОПП. В настоящее время для определения степени выраженности ОПП в клинике используют системы RIFLE и AKIN. Эти системы основаны на определении изменений объема мочи (диуреза), концентрации креатинина в сыворотке крови и в ряде ситуаций – клиренса креатинина.

Согласно заключению экспертов AKIN, диагноз ОПП может устанавливаться при быстром (в течение 48 часов) снижении функции почек, которое в настоящее время определяется как нарастание абсолютных значений креатинина на 26,4 мкмоль/л или более, относительном повышении концентрации сывороточного креатинина равном или большем 50% (в 1,5 раза от базального уровня) или снижении объема мочи (документированная олигурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч). При этом требуется как минимум двукратное определение креатинина в течение 48 ч. Экспертами AKIN также была предложена система градации тяжести ОПП, представляющая собой модификацию системы RIFLE, исключительно на функциональных параметрах [40].

Клинически выделяют последовательную смену следующих стадий ОПП: начальная, олигоанурическая, стадия восстановления диуреза и стадия выздоровления. Состояние пациента и продолжительность начальной стадии зависят не столько от интоксикации, сколько от причин, вызвавших заболевание: шок, перитонит, сепсис и т.д. Выра-

женный клинический симптом этой стадии – циркуляторный коллапс, который в некоторых случаях бывает столь непродолжительным, что остается незамеченным [41].

Несмотря на, казалось бы, пристальное внимание к этой проблеме, частота и тяжесть нарушений функций почек у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости за последние годы не изменились, также, как и в значительной степени не улучшились результаты и исходы лечения. Это можно связать с поздним началом целенаправленной терапии вследствие запоздалой констатации факта повреждения почек в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периоде, в нечеткости представлений о возможном характере возникающих при этом структурных изменений в нефроне.

Суммируя вышесказанное, очевидно, что без глубоких знаний динамики морфофункциональных изменений, протекающих на уровне микроциркуляторного компонента почечных телец и гемомикроциркуляции в паренхиме почек при эндотоксикозе, являющихся патогенетической основой острого повреждения почек и развития хронической болезни почек после его устранения, не может быть качественного улучшения патогенетической терапии осложнений urgentных хирургических заболеваний как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде.

Ученые обращают внимание на необходимость раннего мониторинга функции почек, но до сих пор не обозначен какой-либо объективный маркер почечного повреждения, позволяющий быстро и точно подтвердить развитие ОПП у пациентов, в том числе, не имеющих явных клинических признаков заболевания. При отсутствии клинических и лабораторных проявлений ОПП, проблеме профилактической терапии не уделяется должного внимания, что приводит к возникновению ХБП, раз-

витию зависимости от заместительной почечной терапии. Исторически сложилось так, что от момента исследования в области клинических доказательств до перехода и внедрения новых методов лечения в повседневную практику уходит в среднем 15-20 лет. Учитывая существование в настоящее время высокоэффективных методов лечения, позволяющих предотвратить или отсрочить развитие и прогрессирование заболеваний почек, это слишком долгий срок. Одним из объективных критериев начала профилактики и лечения острого повреждения почек при острой тонкокишечной непроходимости является фактор времени, объективность которого необходимо доказать в экспериментальных исследованиях при моделировании острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости и изучении морфофункциональных изменений в почечных тельцах.

Изучение морфологических изменений почечных телец и, особенно, их гемомикроциркуляторного компонента при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости и при ущемленной грыже в динамике развития заболевания вытекает из запросов клиники и несомненно актуально, что определяет необходимость экспериментального анализа характера и масштаба морфологических изменений в корреляции с временными параметрами, которые могут стать ключевым элементом решения проблемы ранней диагностики и определения тактики лечения данной категории пациентов. Кроме того, выявление основных этапов формирования перестройки морфометрических показателей внутриорганных сосудов в почках и в почечных тельцах, являющихся основой их морфофункциональных изменений, позволит расширить представления о механизмах адаптации системы кровообращения, что имеет теоретическое и практическое значение для клинической медицины в целом и, в частности, для неотложной хирургии.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ПСВ – общая концепция работы, сбор, данных, составление текста рукописи. ПСН – общая координация, общее руководство ходом исследования. БНО – консультирование по отдельным вопросам в рамках работы, редактирование текста рукописи. МВЕ – общая концепция работы, организация и контроль за сбором данных, редактирование текста рукописи. НКК – сбор данных, редактирование текста рукописи. Все авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи.

Author's contribution:

PSV – study concept and design, data collection, manuscript writing and editing. PSN – study coordination, supervision. BNO – consulting on individual issues within the framework of the work, manuscript editing. MVE – study concept and design, study coordination, data collection and control, manuscript editing. NCC – data collection, manuscript editing. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Информация об авторах:

Полунин Сергей Викторович – канд. мед. наук, старший врач хирургического отделения ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» МО РФ, <https://orcid.org/0009-0001-1820-2968>, e-mail: spolunin2@yandex.ru

Переходов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-7166-0290>, e-mail: persenmd@mail.ru

Бартош Николай Олегович – д-р мед. наук, член-корреспондент РАО, профессор кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии имени академика Ю.М. Лопухина ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0009-0004-9284-0732>, e-mail: no.bartosh@gmail.com

Милуков Владимир Ефимович – д-р мед. наук, профессор, кафедра анатомии человека ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-8552-6727>, e-mail: Milyucov@mail.ru

Нгуен Као Кыонг – канд. мед. наук, декан факультета фармако-медсестринского дела, университет им. Йерсена, <https://orcid.org/0000-0003-2190-6648>, e-mail: nguyencaocuong2712@gmail.com

Author's information:

Sergey V. Polunin, <https://orcid.org/0009-0001-1820-2968>, e-mail: spolunin2@yandex.ru

Sergey N. Perehodov, <https://orcid.org/0000-0001-7166-0290>, e-mail: persenmd@mail.ru

Nikolay O. Bartosh, <https://orcid.org/0009-0004-9284-0732>, e-mail: no.bartosh@gmail.com

Vladimir E. Milyukov, <https://orcid.org/0000-0002-8552-6727>, e-mail: Milyucov@mail.ru

Nguyen Cao Cuong, <https://orcid.org/0000-0003-2190-6648>, e-mail: nguyencaocuong2712@gmail.com

Список литературы

- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R et al. A single number for advocacy and communication worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96(5):1048-1050. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.012
- Сугитова ОН. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике // Вестник современной клинической медицины. 2008;1(1):83-87. [Sigitova ON. Chronic renal disease and acute renal failure: current approaches to the terms, classification and diagnosis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2008;1(1):83-87.] DOI: 10.20969/vskm.2008.1(1).83-87 (In Russian)
- Lysek VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ* 96 (2018): 414-422D. DOI:10.2471/blt.17.206441
- Ramakrishnan C, Tan NC, Yoon S et al. Healthcare professionals' perspectives on facilitators of and barriers to CKD management in primary care: a qualitative study in Singapore clinics. *BMC Health Services Res* 22 (2022):560. DOI: 10.1186/s12913-022-07949-9
- Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):844-861
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 395 (2020) 709-733. DOI:10.34101/737386301.793572065
- Siew ED, Parr SK, Wild MG et al. Kidney Disease Awareness and Knowledge Among Survivors of Acute Kidney Injury. *Am J Nephrol.* 2019;49(6):449-459. DOI:10.1159/000499862.
- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2015;5(1):2-7. DOI:10.1038/kisup.2015.2
- Tangri N, Moriyama T, Schneider MP et al. Prevalence of undiagnosed stage 3 chronic kidney disease in France, Germany, Italy, Japan and the USA: results from the multinational observational REVEAL-CKD study. *BMJ Open* 2023;13(5):e067386. DOI:10.1136/bmjopen-2022-067386
- Sanhney S, Marks A, Fluck N et al. Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. *Kidney International.* 2017;92(2):440-452. DOI:10.1016/j.kint.2017.02.019
- Major RW, Cheng MRI, Grant RA et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(3):e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895
- Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int.* 2013;84(3):457-67. DOI: 10.1038/ki.2013.153
- Chawla LS, Bellomo R, Biborac A, Goldstein SL, Siew ED. *Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 workgroup.* *Nat. Rev. Nephrol.* 2017;13(4):241-57. DOI: 10.1038/nrneph.2017.2
- Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, et al. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;81(5):477-85. DOI: 10.1038/ki.2011.405.
- Liu BC, Tang TT, Lv LL, et al. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(3):568-579. DOI: 10.1016/j.kint.2017.09.033
- Кириенко АИ, Никишков АС, Селеверстов ЕИ, Андрияшкин АВ. Эпидемиология грыж передней брюшной стенки. Эндоскопическая хирургия. 2016;4:55-60. [Kirienko AI, Nikishkov AS, Seleverstov EI, Andriashkin AV. Epidemiology of hernias of the anterior abdominal wall. *Endoscopic surgery.* 2016;4:55-60.] DOI: 10.17116/endoskop201622455-60 (In Russian)
- Исмаилов СИ, Худжабаев СТ, Рустамов МИ и соавт. Предикторы послеоперационных осложнений у пациентов с вентральными грыжами. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.

гова. 2023;1:56-60. [Ismailov SI, Khdzhabaev ST, Rustamov MI, et al. Predictors of postoperative complications in patients with ventral hernias. *Hirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2023;1:56-60.] DOI: 10.17116/hirurgia202301156 (In Russian)

18. Иванов СВ, Иванов ВП, Иванов ИС, Барт III. Критерии прогнозирования грыжевой болезни. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013;8(1):77-81. [Ivanov SV, Ivanov VP, Ivanov IS, Barth II. Criteria for predicting hernial disease. *Vestnik natsionalnogo mediko-hirurgicheskogo centra imeni N.I. Pirogova*. 2013;8(1):77-81.] (In Russian)

19. Ревишвили АПИ, Оловянный ВЕ, Сажин ВП и соавт. Хирургическая помощь в Российской Федерации. М: ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого», 2019-136. [Revisvili ASb, Olovyanly VE, Sazhin VP et al. Surgical care in the Russian Federation, Moscow: FSBI "NMITS of Surgery named after A.V. Vishnevsky", 2019-136.] DOI: anyflip.com/nvzse/rxav/basic (In Russian)

20. Ревишвили АПИ, Сажин ВП, Оловянный ВЕ, Захарова МА Современные тенденции в неотложной абдоминальной хирургии в Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;7:6-11. [Revisvili ASb, Sazhin VP, Olovyanly VE, Zakharova MA. Current trends in emergency abdominal surgery in the Russian Federation. *Hirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;7:6-11] DOI:10.17116/hirurgia20200716 (In Russian)

21. Lopes JA, Jorge S, Resina C et al. Acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009, 13:176-181

22. Hoste EA, Lameire NH, Vanbolder RC et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:1022-1030

23. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock, a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 23:904-909

24. Алимova ХП, Алибекова МБ. Полноорганный недостаток: проблемы и современные методы лечения. Вестник экстренной медицины. 2019;12(1):75-80. [Alimova HP, Alibekova MB. Multiple organ failure: problems and modern treatment methods. *Bulletin of Emergency Medicine*. 2019;12(1):75-80] (In Russian).

25. Лебедев НВ, Попов ВС, Климов АЕ, Сванадзе ГТ. Прогноз исхода перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;12: 92-98. [Lebedev N.V., Popov V.S., Klimov A.E., Svanadze G.T. Prognosis of peritonitis outcome. *Hirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;12: 92-98]. DOI:10.17116/hirurgia202112192 (In Russian)

26. Рязанцев ВЕ, Власов АП, Муратова ТА. Степень тяжести острого почечного повреждения как прогноз исхода острого перитонита. Известия высших учебных заведений. Приволжский регион. Медицинские науки. 2020;4(64):26-35. [Ryazantsev VE, Vlasov AP, Muratova TA. The severity of acute renal injury as a prognosis of the outcome of acute peritonitis. *News of higher educational institutions. The Volga region. Medical sciences*. 2020;4(64):26-35] DOI:10.21685/2072-3032-2022-4-3 (In Russian)

27. Сажин ВП, Панин СИ, Сажин ИВ, и соавт. Динамика госпитальной летальности при острых абдоминальных заболеваниях в Центральном федеральном округе России в зависимости от частоты применения лапароскопических операций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;6: 13-20. [Sazhin VP, Panin SI, Sazhin IV et al. Dynamics of hospital mortality in acute abdominal diseases in the Central Federal District of Russia depending on the frequency of laparoscopic surgery. *Surgery. Hirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2023;6: 13-20] DOI:10.17116/hirurgia20230613 (In Russian)

28. Власов АП, Васильев ВВ, Власова ТП, и соавт. Эндогенная интоксикация в ранние сроки при urgentной патологии органов брюшной полости и пути её коррекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;1:65-72. [Vlasov AP, Vasilev VV, Vlasova TP et al. Endogenous intoxication in the early stages of urgent pathology of the abdominal cavity and ways to correct it. *Hirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2022;(1):65-72.] DOI:10.17116/hirurgia202201165 (In Russian)

29. Рей СИ, Васина НВ, Марченкова АВ, Котенко ОН. Принципы организации заместительной почечной терапии в неотложной медицине Департамента здравоохранения города Москвы. *Нефрология*. 2019;4:11-16. [Rey SI, Vasina NV, Marchenkova LV, Kotenko ON. Principles of organization of renal replacement therapy in emergency medicine of the Department of Health of the City of Moscow. *Nephrology*. 2019;4:11-16]. DOI: 10.18565/nephrology.2019.4.11-16 (In Russian)

30. Сажин ВП, Панин СИ, Сажин ИВ и соавт. Влияние поздней госпитализации на летальность при острых абдоминальных заболеваниях в ЦФО Российской Федерации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;8:5-12. [Sazhin VP, Panin SI, Sazhin IV et al. The effect of late hospitalization on mortality in acute abdominal diseases in the Central Federal District of the Russian Federation. *Hirurgia. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2023;8:5-12] DOI: 10.17116/hirurgia20230815 (In Russian)

31. Büttner S, Stadler A, Mayer C et al. Incidence, risk factors, and outcome of acute kidney injury in neurocritical care. *J. Intensive Care Med*. 2020;35(4):338-46. DOI:10.1177/0885066617748596.

32. Devarajan P Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury *Expert Opin Med Diag* 2008, 2, 4,387-398

33. Jiang M, Bai M, Lei J, Xie Y, Xu S, Jia Z. Mitochondrial dysfunction and the AKI to CKD transition. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2020;319(6):1105-1116. DOI: 10.1152/ajprenal.00285.2020

34. Wen Y, Parikh CR. The aftermath of AKI: recurrent AKI, acute kidney disease, and CKD progression. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2021;32(1):2-4. DOI: 10.1681/asn.2020091317.

35. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/ systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:817-824

36. Дибиров МА, Костюченко МВ, Рамазанова ЮИ и соавт. Профилактика и лечение ренальной дисфункции при панкреатогенном эндотоксикозе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011;12:33-37. [Dibirov M D, Kostynchenko MV, Ramazanova Yu I et al. Prevention and treatment of renal dysfunction in pancreatogenic endotoxemia. *Hirurgia. Zhurnal im. N.I.*

Pirogova.2011;(12):33-37] DOI:10.17116/hirurgia2016867-72 (In Russian)

37. *Degenaar A, Jacobs A, Kruger R et al.* Cardiovascular risk and kidney function profiling using conventional and novel biomarkers in young adults: the African-PREDICT study. *BMC Nephrol* 2023;24(1):96. DOI: 10.1186/s12882-023-03100-w.

38. *Sako K, Furuuchi K, Yamamura Y et al.* Association between the recurrence period of acute kidney injury and mortality: a singlecentre retrospective observational study in Japan. *BMJ Open* 2019;2019;9(6):e023259. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023259

39. *Schimid M, Dalela D, Tabbaz R.* Novel biomarkers of acute kidney injury: Evaluation and evidence in urologic surgery. *World Journal of Nephrology.* 2015;4(2):160-168 DOI:10.5527/wjn.

v4.i2.160

40. *Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3): R73

41. *Рей СИ, Бердников ГА, Васина НВ.* Острое почечное повреждение: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. *Анестезиология и реаниматология.* 2020;5:63-69. [*Rey SI, Berdnikov GA, Vasina NV.* Acute renal injury: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing of initiation and modality of renal replacement therapy. *Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;(5):63-69]. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163 (In Russian)

Дата получения статьи: 06.11.2025

Дата принятия к печати: 28.01.2026

Submitted: 06.11.2025

Accepted: 28.01.2026

Клинико-морфологические фенотипы IgA-нефропатии

Е.С. Столяревич^{1,2}, Д.Ю. Калмыкова², Т.Р. Жилинская¹, Д.В. Стариков¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4, Российская Федерация

Для цитирования: Столяревич Е.С., Калмыкова Д.Ю., Жилинская Т.Р., Стариков Д.В. Клинико-морфологические фенотипы IgA-нефропатии. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):31-45. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-31-45

Clinico-pathological phenotypes of IgA nephropathy

E.S. Stolyarevich^{1,2}, D.Y. Kalmykova², T.R. Zhilinskaya¹, D.V. Starikov¹

¹ «Moscow Clinical Research Center Hospital 52 of the Moscow Healthcare Department», 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

² Federal state institution «Russian university of medicine», Chair of Nephrology, 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation

For citation: Stolyarevich E.S., Kalmykova D.Y., Zhilinskaya T.R., Starikov D.V. Clinico-pathological phenotypes of IgA nephropathy. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):31-45. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-31-45

Резюме

Целью настоящего исследования было сопоставление основных клинико-демографических показателей с морфологическими параметрами, определёнными по критериям MEST-C Оксфордской классификации, с их дополнительной количественной оценкой и последующим выделением основных клинико-морфологических фенотипов IgA-нефропатии (IgA-N).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 2679 пациентов с морфологически верифицированной IgA-нефропатией. Средний возраст составил $35,3 \pm 13$ лет, М/Ж – 64/36%. Клинико-лабораторные показатели (уровень гематурии, суточной протеинурии и сывороточного креатинина) оценивались на момент выполнения биопсии. Морфологическое исследование включало определение критериев MEST-C Оксфордской классификации, количественную оценку интерстициального фиброза и атрофии канальцев (ИФТА), глобального и сегментарного гломерулосклероза, клеточных/фиброзно-клеточных и фиброзных полулуний, а также описанием структурных изменений с выделением основных морфологических профилей.

Результаты. На момент выполнения биопсии медиана протеинурии составляла 2,1 (0,75; 3,0) г/сут, рСКФ – 60,4 (33,3; 84,16) мл/мин, гематурия выявлялась у 88% пациентов. Частота выявления критериев MEST-C: M1 – 37%, E1 – 21%, S – 73%, T1 – 37%, T2 – 16%, C1 – 16,5%, C2 – 2,5%. Выраженность протеинурии коррелировала с критериями E и C, распространенностью ИФТА и гломерулосклероза (полного и сегментарного). Коэффициент корреляции оказался более высоким при количественной (%) оценке показателей C и S: 0,17 vs 0,24 и 0,07 vs 0,23, соответственно. рСКФ и уровень креатинина коррелировали с распространенностью нефросклероза и наличием полулуний. На основании оценки

Адрес для переписки: Столяревич Екатерина Сергеевна
e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Corresponding author: Ekaterina S Stolyarevich
e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0402-8348>

морфологических профилей и клинико-морфологических корреляций были выделены 3 фенотипа IgA-нефропатии, отличающихся по своим клиническим и морфологическим проявлениям, что вероятно отражает преобладание различных механизмов ее развития и прогрессирования.

Фенотип 1 (типичный) – характеризующийся мезангиальной пролиферацией и/или сегментарным гломерулосклерозом. Клинически проявляется персистирующей микрогематурией, постепенно нарастающей протеинурией и АГ.

Фенотип 2 (агрессивный) – характеризующийся эндокапиллярной гиперклеточностью с или без полулуний. Клинически протекает с картиной острого нефритического синдрома, выраженной протеинурией, зачастую нефротического уровня, и гематурией.

Фенотип 3 (макрогематурический) – характеризующийся локальным некрозом капиллярных петель и образованием полулуний без сопутствующей эндокапиллярной гиперклеточности. Клинически проявляется эпизодами макрогематурии. В стадии ремиссии у пациентов мочевого синдром как правило отсутствует, и функция почек остается нормальной.

Заключение. Идентификация клинико-морфологического фенотипа IgA-Н у конкретного пациента представляется перспективным подходом, позволяющим персонализировать терапию и более точно оценивать риск прогрессирования.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, биопсия почки, клинические проявления, морфология, клинико-морфологические фенотипы

Abstract

Objective. The present study aimed to compare key demographic and clinical parameters with morphological features defined by the Oxford MEST-C classification, supplemented by additional quantitative assessment, in order to identify the principal clinico-morphological phenotypes of IgA nephropathy (IgAN).

Materials and Methods. This retrospective study included 2,679 patients with biopsy-proven IgAN. The mean age was 35.3±13 years. Clinical and laboratory variables (degree of hematuria, 24-hour proteinuria, and serum creatinine) were assessed at the time of biopsy. Morphological evaluation comprised Oxford MESTC scoring, quantitative assessment of interstitial fibrosis/tubular atrophy (IFTA), global and segmental glomerulosclerosis, cellular/fibrocellular and fibrous crescents.

Results. At the time of biopsy, median proteinuria was 2.1 g/day (IQR: 0.75-3.0), estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 60.4 mL/min (IQR: 33.3-84.16). Hematuria was detected in 88% of patients. The distribution of Oxford MEST-C lesions was as follows: M1, 37%; E1, 21%; S, 73%; T1, 37%; T2, 16%; C1, 16.5%; C2, 2.5%. The severity of proteinuria correlated with E and C lesions, as well as the extent of IFTA and both global and segmental glomerulosclerosis. Correlation coefficients were higher when lesions C and S were quantified (% involvement): 0.17 vs 0.24 and 0.07 vs 0.23, respectively. Decline in eGFR were associated with the degree of IFTA and the presence of crescents.

Based on clinicopathological correlations and morphological profiling, three distinct phenotypes of IgAN, likely reflecting different dominant mechanisms of disease progression, were identified:

Phenotype 1: (Typical): Defined by mesangial proliferation and segmental glomerulosclerosis. Clinically characterized by persistent microhematuria, gradually increasing proteinuria, and arterial hypertension.

Phenotype 2: (Aggressive): Defined by endocapillary hypercellularity with or without crescents. Clinically associated with acute nephritic syndrome, marked proteinuria – often at nephrotic range – and hematuria.

Phenotype 3: (Macrohematuric): Defined by focal necrosis of capillary loops and crescent formation in the absence of endocapillary hypercellularity. Clinically manifests with episodes of macroscopic hematuria; during remission, urinary abnormalities are typically absent and renal function remains preserved.

Conclusion. Identification of clinicopathological phenotypes in IgAN represents a promising strategy for personalizing therapy and refining prognostic assessment, thereby improving risk stratification for disease progression.

Key words: IgA nephropathy, kidney biopsy, clinical manifestation, pathology, clinicopathological phenotypes

Введение

IgA нефропатия (IgA-Н) считается наиболее распространенной формой первичного гломеруло-нефрита во всём мире и занимает значимое место среди причин хронической болезни почек, поражая

преимущественно лиц молодого возраста [1]. Согласно существующим представлениям, заболевание развивается вследствие синтеза аномального галактозо-дефицитного IgA плазматическими клетками лимфоидной ткани на слизистых дыхательного и пищеварительного трактов с последующим фор-

мированием циркулирующих иммунных комплексов (IgA1 + анти-IgA1) и их отложением в мезангии, что в свою очередь вызывает пролиферацию мезангиоцитов, синтез цитокинов и хемокинов, а также активацию системы комплемента [2]. Клинические проявления заболевания крайне гетерогенны: от латентной микрогематурии, выявляемой лишь при скрининговых обследованиях, до агрессивных форм с быстрым исходом в терминальную почечную недостаточность (ГХПН). Широкому диапазону клинических фенотипов соответствует и выраженная гистологическая гетерогенность IgA-Н, что, вероятно, отражает сложный комплекс взаимозависимых и взаимно обусловленных процессов, определяющих течение IgA-Н и её прогноз. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что одним из факторов, определяющих характер заболевания, его активность и темпы прогрессирования, является вовлеченность в процесс системы комплемента [3-5]. Так, именно способность галактозо-дефицитного IgA1 активировать систему комплемента отличает клинически манифестные формы заболевания от субклинических депозитов IgA, описанных у 6,8-16,1% здоровых людей [6-8]. Связь между активацией системы комплемента и развитием активных прогрессирующих форм IgA-Н была также продемонстрирована многими авторами как в эксперименте [9], так и в клинических исследованиях [10-17].

На сегодняшний день основой диагностики и прогностической стратификации при IgA-Н является морфологическая оценка биоптата почки, позволяющая не только однозначно верифицировать диагноз, но и получить качественную и количественную характеристику хронических и активных изменений. Одним из первых системных подходов стала классификация М. Наас, выделявшая пять морфологических вариантов IgA-Н в зависимости от преобладающего морфологического профиля: минимальный мезангиопротеративный гломерулонефрит (ГН), мезангиопротеративный ГН с сегментарным гломерулосклерозом, фокальный и диффузный протеративный ГН и диффузный склерозирующий ГН [18]. Данный метод оценки акцентировал внимание на качественном описании гистологической картины, формируя представление о спектре возможных морфологических проявлений заболевания.

В 2009 году была разработана Оксфордская классификация IgAN, основанная на стандартизированной полуколичественной оценке 4 ключевых параметров: мезангиальной гиперклеточности (М), эндокапиллярной гиперклеточности (Е), сегментарного гломерулосклероза (S), степени интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (Т). Каждый признак оценивался по отдельности, вместе образуя сочетание MEST [19]. В 2016 г. с учетом дополнительных данных о самостоятельном прогностическом значении полулуний (С), оксфордская

классификация была доработана и дополнена пятым критерием MEST-C [20]. Независимая прогностическая значимость данной классификации в отношении снижения функции почек и риска прогрессирования заболевания была неоднократно подтверждена в многоцентровых исследованиях, включая крупную европейскую когорту VALIGA ($n=1147$), где критерии М, S и Т показали значимую связь с исходами [21-23].

Влияние отдельных компонентов MEST-C на клинические проявления и прогноз изучено в ряде международных исследований: мезангиальная (М1) и эндокапиллярная (Е1) гиперклеточность ассоциировались с более высоким уровнем протеинурии, молодым возрастом и повышенным артериальным давлением; сегментарный гломерулосклероз (S1) связан с выраженной протеинурией, снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и более быстрым прогрессированием заболевания; тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз (Т1/Т2) являются мощными независимыми предикторами неблагоприятного исхода, коррелируя с более низкой рСКФ и пожилым возрастом пациентов [22, 24, 25]; полулуния (С1/С2), особенно при их высокой доле в биоптате ($>25\%$), предсказывают быстрое ухудшение функции почек, особенно в отсутствие иммуносупрессивной терапии [26, 27].

В рамках настоящего исследования мы провели оценку клинико-морфологических корреляций у крупной когорты пациентов с IgA-нефропатией. Анализ включил сопоставление основных демографических характеристик (возраст, пол) и клинических показателей (протеинурии, гематурии, сывороточного креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации) с морфологическими параметрами, определёнными по критериям MEST С Оксфордской классификации, а также с качественным описанием структурных изменений в соответствии с классификацией М. Наас. Применение такого подхода позволило выделить три основных клинико-морфологических фенотипа IgA нефропатии, различающихся по своим клиническим и морфологическим проявлениям, что, возможно отражает различия в патогенетических механизмах развития заболевания.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 2679 пациентов с морфологически верифицированной IgA-нефропатией, диагностированной по результатам биопсии почки в период с 2014 по 2024 гг. Средний возраст составил $35,3 \pm 13$ лет (от 3 до 88 лет), мужчины составляли 64%, дети до 15 лет – 7%.

Из направлений на биопсию для настоящего исследования были получены следующие данные: демографические показатели, сведения о длительно-

сти заболевания на момент верификации диагноза, лабораторные показатели, включавшие общий анализ мочи, уровень суточной протеинурии и сывороточного креатинина, общий белок и белковые фракции (для пациентов с протеинурией нефротического уровня). Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась по формуле СКД-ЕРИ, у детей – по формуле Шварца.

Патоморфологическому изучению подвергались фрагменты ткани, полученные при пункционной биопсии почки. Морфологическое исследование биоптатов включало световую микроскопию на срезах толщиной 3-4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, Трихомом по Массону и Шифф-реактивом, а также иммунофлюоресцентное исследование, выполнявшееся на замороженных срезах толщиной 4 мкм с моноклональными FITC-мечеными антителами к IgG, IgM, IgA, C3 и C1q-фрагментам комплемента, и легким цепям kappa и lambda (ДАКО).

Репрезентативным считался материал, содержащий более 7 клубочков. По данным светооптической картины оценивались полуколичественные параметры (M, E, S, T, C) в соответствии с Оксфордской классификацией, с дополнительной количественной оценкой распространенности интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (ИФТА) (в % от площади паренхимы), процента полностью склерозированных клубочков (Г/с) и клубочков с сегментарным склерозом (S%), а также клубочков с клеточными/фиброзно-клеточными (С%) и фиброзными полулуниями. При описании морфологической картины выделялся морфологический профиль гломерулярной патологии в соответствии со стандартизированной классификацией гломерулонефритов [28].

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее \pm среднее квадратичное отклонение. При сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента. Для оценки значимости различий качественных признаков применялся точный критерий Фишера и χ^2 критерий. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Для сравнения этих переменных использовались критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся при помощи пакета программ SPSS.

Результаты

Клинические проявления на момент биопсии

Показанием к биопсии почки служило выявление мочевого синдрома, проявлявшегося гематурией различной выраженности и протеинурией, с или без нарушения функции почек. В большинстве случаев

Таблица 1 | Table 1

Клинико-демографические проявления IgA-нефропатии на момент биопсии

Baseline demographical and clinical characteristics of patients with IgA-nephropathy at the time of biopsy

Параметр	Значение
Возраст (годы)	35 \pm 13
Пол (М/Ж)	64%/36%
Протеинурия (г/сут)	2,1 (0,75; 3,0)
Протеинурия	
<1 г/сут	33%
1-3 г/сут	42%
$\geq 3,0$ г/сут	25%
Гематурия	
Отсутствует	12%
<25 кл в п/зр	24%
≥ 25 кл в п/зр	51%
Макрогематурия	13%
Сывороточный креатинин (ммоль/л)	0,12 (0,09; 0,19)
рСКФ (мл/мин)	56,8 \pm 33,2 60,4 (33,3; 84,16)
ХБП ст 1/2/3а/3б/4/5 (%)	19/31/15/13/14/8

(63%) на момент биопсии отмечалась значимая гематурия, в том числе у 328 (12,5%) пациентов была зафиксирована макрогематурия. В 24% случаев отмечалась минимальная гематурия (менее 25 в п/зр), а у 335 пациентов (12,5%) гематурия на момент биопсии отсутствовала (табл. 1).

Медиана протеинурии составляла 2,1 (0,75; 3,0) г/сут. В 27% случаев отмечалась протеинурия, не превышающая 1 г/сут. Почти у половины больных (42%) этот показатель находился в диапазоне от 1 до 3 г/сут, еще у 25% отмечалась выраженная протеинурия, превышавшая 3 г/сут, у 116 пациентов (4%) протеинурия на момент биопсии отсутствовала (менее 0,1 г/сут).

Нарушение функции почек (ХБП 3а стадии и выше) отмечалось в 50% случаев, 3 пациента на момент биопсии находились на заместительной почечной терапии. Медиана сывороточного креатинина составляла 0,12 (0,09; 0,19) ммоль/л, средняя рСКФ – 56,8 \pm 33,2 мл/мин с медианой 60,4 (33,3; 84,16) мл/мин. Распределение пациентов по стадиям ХБП приведено в таблице 1.

Морфологическая картина

По данным светооптического исследования наиболее частым морфологическим признаком оказался сегментарный склероз (71%). Мезангиальная гиперклеточность отмечалась у 37,5% пациентов, в 22% случаев имелась эндокапиллярная гиперклеточность. У 19% пациентов имелись клеточные и фиброзно-клеточные полулуния (С1 – 16,5%; С2 – 2,5%), еще в 21,5% случаев – фиброзные полулуния.

Таблица 2 | Table 2

Морфологические проявления IgA-нефропатии
Pathological features of IgA nephropathy

	Значение
M1	37%
E1	21%
S1	73%
T1/T2	37%/16%
C1/C2	16,5%/2,5%
Глобальный гломерулосклероз (% клубочков)	15,4 (0; 37)
Сегментарный гломерулосклероз (% клубочков)	20,0 (12; 30)
ИФТА (распространенность %)	20 (10; 30)
Полулуния (% вовлеченных клубочков)*	
Клеточные и фиброзно-клеточные	12 (7,7; 20)
Фиброзные	13 (8; 20)

* у пациентов с полулуниями

У 37% пациентов гломерулярная патология сочеталась ИФТА, занимавшим более 25% площади паренхимы, в том числе у 16% этот показатель превышал 50% (T2) (табл. 2).

Корреляционный анализ

При анализе корреляций между морфологическими признаками выделялись 2 группы параметров, тесно связанных между собой. Так, критерии M, E и C, отражающие активность процесса и критерии S, T и г/с, отражающие его давность, тесно коррелировали между собой, тогда как между группами признаков отмечалась обратная корреляция. Отмечалась также значимая корреляция между возрастом и признаками нефросклероза (S, T, г/с и ИФТА), что отражает естественную эволюцию процесса с накоплением признаков склерозирования различных структур почечной паренхимы (табл. 3).

Клинико-морфологические корреляции оказались более сложными, отражая зависимость клинических показателей как от активности процесса, так и от распространенности гломерулосклероза и ИФТА. Так, в отношении выраженности протеинурии отмечалась тесная связь как с критериями E и C, так и с распространенностью ИФТА и выраженностью гломерулосклероза. При этом в отношении сегментарного склероза выраженность протеинурии определялась не столько наличием этого признака, сколько процентом клубочков, вовлеченных в процесс. Так, при использовании более точного показателя, характеризующего процент клубочков с сегментарным склерозом, коэффициент корреляции составил 0,23 ($p < 0,000$) тогда как для полуколичественного критерия S он был равен 0,07 ($p = 0,02$). СКФ и уровень креатинина и рСКФ в первую очередь определялись распространенностью нефросклероза, а также наличием свежих полулуний (табл. 4).

Таблица 3 | Table 3

Корреляция между морфологическими характеристиками при IgA-нефропатии
Correlation between pathologic features in IgA nephropathy

C	M	E	C	S	г/с (%)	ИФТА	возраст
M		0,276	0,132	0,163	-0,26	-0,165	-0,063
E	0,276		0,57	-0,03	-0,136	-0,048	-0,038
C	0,132	0,57		-0,03	-0,07	0,02	0,012
S	0,163	-0,03	-0,03		0,08	0,07	0,19
г/с (%)	-0,26	-0,136	-0,07	0,08		0,78	0,22
ИФТА (%)	-0,162	-0,048	0,018	0,168	0,78		0,27
возраст	-0,063	-0,039	0,012	0,19	0,22	0,27	

■ — $p < 0,001$ ■ — $p = 0,01-0,001$ ■ — $p = 0,05-0,01$

Где M1 – мезангиальная гиперклеточность (более 50% клубочков); E1 – эндокапиллярная гиперклеточность; S1 – сегментарный склероз; T0 – ИФТА менее 25% паренхимы; T1 ИФТА 26-50%, T2 – ИФТА более 50%; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния менее 25%; C2 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния более 25% клубочков. Г/С – процент полностью склерозированных клубочков. ИФТА – распространенность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (%).

M1 – mesangial hypercellularity (in 50% glomeruli and more); E1 – Endocapillary hypercellularity; S1 – Segmental glomerulosclerosis; T1 – Tubular atrophy/interstitial fibrosis; 26%-50% T2 – Tubular atrophy/interstitial fibrosis >50%; C1 – Cellular/fibrocellular crescents in <25% of glomeruli; C2 – Cellular/fibrocellular crescents in >25% of glomeruli; GS – Totally sclerosed glomeruli (%); IFTA – Tubular atrophy/interstitial fibrosis (%).

Таблица 4 | Table 4

Корреляция между морфологическими и клинико-лабораторными характеристиками при IgA-нефропатии
Correlation between pathologic features and laboratory characteristics in IgA nephropathy

	M	E	C	C (%)	S	Фиброзные п/л (%)	S (%)	г/с (%)	ИФТА (%)
Протеинурия (г/с)	0,04	0,17	0,17	0,213	0,07	0,155	0,228	0,18	0,23
Гематурия	0,05	0,11	0,15	0,14	-0,05	0,064	-0,05	-0,21	-0,06
Креатинин (Мкмоль/дл)	-0,16	-0,12	0,12	0,08	-0,03	0,097	0,12	0,49	0,59

Где M1 – мезангиальная гиперклеточность (более 50% клубочков); E1 – эндокапиллярная гиперклеточность; T0 – ИФТА менее 25% паренхимы; T1 ИФТА 26-50%, T2 – ИФТА более 50%; C1 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния менее 25%; C2 – клеточные/фиброзно-клеточные полулуния более 25% клубочков. C (%) – процент клубочков с клеточными/фиброзно-клеточными полулуниями, S – сегментарный склероз S% – процент клубочков с сегментарным склерозом Г/С% – процент полностью склерозированных клубочков. ИФТА% – распространенность интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (%).

M1 – mesangial hypercellularity (in 50% glomeruli and more); E1 – Endocapillary hypercellularity; T1 – Tubular atrophy/interstitial fibrosis 26%-50% T2 – Tubular atrophy/interstitial fibrosis >50%; C1 – Cellular/fibrocellular crescents in <25% of glomeruli; C2 – Cellular/fibrocellular crescents in >25% of glomeruli; C (%) – number of glomeruli with cellular/fibrocellular crescents; GS % – number of totally sclerosed glomeruli (%); IFTA – Tubular atrophy/interstitial fibrosis (%)

Морфологические профили IgA-нефропатии

При оценке морфологических профилей гломерулярной патологии при IgA-нефропатии оказалось, что в 12% случаев на светоптическом уровне признаки гломерулярной патологии отсутствовали (M0 E0 S0 C0). Еще в 3,5% случаев отмечалась только мезангиальная пролиферация (M1 E0 S0 C0). У большинства пациентов основным морфологическим проявлением был сегментарный гломерулосклероз в сочетании с мезангиальной пролиферацией (21%) либо изолированно (17%). В 19% случаев выявлялась эндокапиллярная пролиферация, в том числе с образованием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний более чем в половине из них (11%). У 572 (10%) пациентов формирование полулуний не сопровождалось сопутствующей мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью. При этом преобладали фиброзные полулуния (7,7%) и лишь в 62 случаях (2,3%) биопсия выявляла клеточные и фиброзно-клеточные полулуния, а также участки фибриноидного некроза капиллярных петель. Наконец у 17,5% пациентов биопсия была выполнена уже на стадии распространенного нефросклероза, превышающего 50% почечной паренхимы, как правило в сочетании с глобальным и сегментарным гломерулосклерозом и артериосклерозом. В 4% из этих случаев признаки нефросклероза сочетались с проявлениями активного процесса, включая эндокапиллярную гиперклеточность и формирование клеточных и фиброзно-клеточных полулуний (рис. 1).

При этом создается впечатление, что некоторые профили отражают принципиальные различия в патогенетических механизмах нефропатии у данной когорты пациентов, тогда как другие отражают стадию развития процесса. На основании клинкоморфологических корреляций мы выделяли 3 основных фенотипа IgA-нефропатии, отличающихся по своим морфологическим проявлениям и особенностям клинической картины, что возможно отражает преобладание тех или иных механизмов в ее прогрессировании.

Фенотип 1 (типичный), в развитии которого, вероятно, преобладает воздействие цитокинов, син-

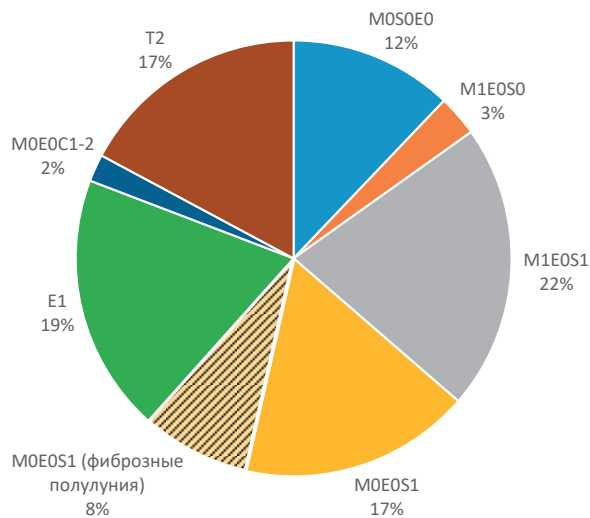


Рис. 1. Морфологические профили IgA-нефропатии

Fig. 1. Histological patterns of IgA-nephropathy

тезируемых мезангиоцитами на стенку капилляров, приводя к увеличению ее проницаемости, а также на гломерулярный (подоцит) и тубулярный эпителий, вызывая их повреждение и апоптоз. Морфологическими его проявлениями является мезангиальная пролиферация и формирование сегментарного гломерулосклероза. Эндокапиллярная гиперклеточность и полулуния отсутствуют (рис. 2). На ранних стадиях проявляется лишь минимальной протеинурией и персистирующей микрогематурией и зачастую остается нераспознанным. Тем не менее, в последующем отмечается прогрессирование нефропатии с постепенным увеличением протеинурии и присоединением артериальной гипертензии. По мере прогрессирования процесса, процент клубочков с сегментарным и глобальным гломерулосклерозом увеличивается параллельно с увеличением распространенности ИФТА. Снижение функции почек отмечается лишь на стадии распространенного нефросклероза (T2) (табл. 5, рис. 5).

Фенотип 2 (агрессивный) – характеризуется наличием не только мезангиальной, но и эндокапиллярной гиперклеточности (рис. 3). Клинически протекает с выраженной протеинурией, зачастую

Таблица 5 | Table 5

Клинкоморфологические характеристики пациентов с I (типичным) фенотипом IgA-нефропатии
Baseline demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with I (typical) phenotype of IgA-N

	Ранняя стадия M0-1 E0 S0 (434)	Продвинутая стадия M0-1 E0 S1 T0-1 (994)	Стадия нефросклероза M1-0 E0 S1 T2 (349)
Возраст, лет	31±14 (30)	37±13 (35)	39±12 (37)
Протеинурия, г/сут	0,63 (0,2; 1,4)	1,3 (0,8; 2,5)	2,0 (1,0; 3,5)
Креатинин (ммоль/л)	0,12±0,1 (0,1)	0,13±0,09 (0,11)	0,34±0,22 (0,27)
pСКФ, мл/мин	77±35 (77,4)	67,5±29 (66,5)	26,1±17 (22,3)
ФСГС (%)	0	21±13 (18)	23±12 (20)
Глобальный г/с (%)	7±13 (0)	18±16 (17)	66,5±18 (66)
ИФТА (%)	8,2±10 (0)	19±11 (20)	53,7±14,2 (50)

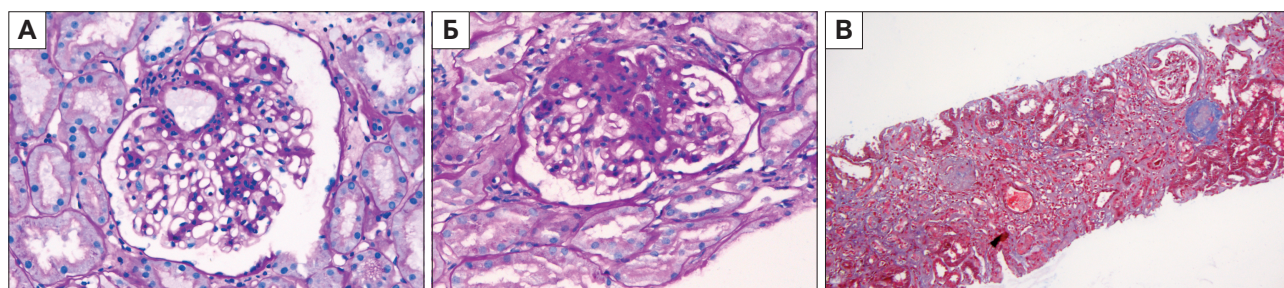


Рис. 2. Морфологическая картина IgA-нефропатии при I фенотипе (типичном)

A) Клубочек с минимальным расширением мезангия и мезангиальной гиперклеточностью. Окраска PAS x100; **Б)** Клубочек с мезангиальной гиперклеточностью и сегментарным склерозом капиллярных петель. Окраска PAS x100; **В)** Распространенный фиброз интерстиция и тубулярная атрофия. Глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Окраска Трихром по Массону x40

Fig. 2. Histological features of the first (typical) phenotype of IgA-N

A) Glomerulus with mild widening of the mesangial region with mesangial proliferation (PAS stain, magnification x100); **Б)** Glomerulus with mesangial hypercellularity and segmental glomerulosclerosis (PAS stain, magnification x100); **С)** Extensive interstitial fibrosis and tubular atrophy, global and segmental glomerulosclerosis (Masson's trichrome stain, magnification x40)

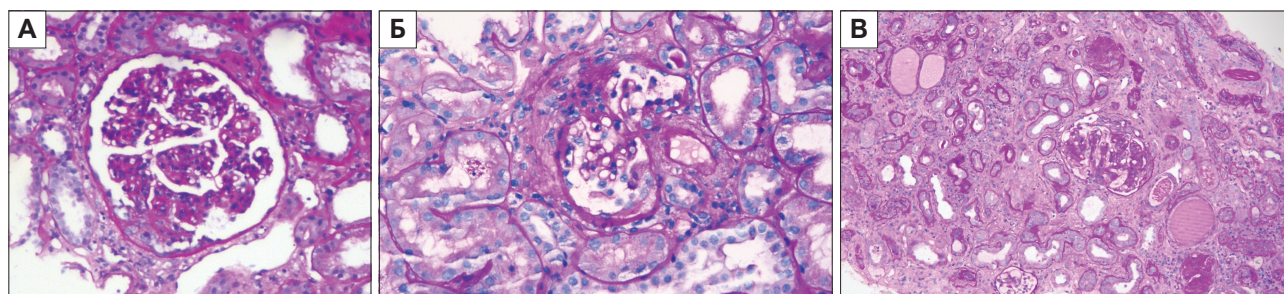


Рис. 3. Морфологическая картина IgA-нефропатии при II фенотипе (агрессивном)

A) Эндокапиллярная пролиферация с формированием небольшого фибринозно-клеточного полулуния. Окраска PAS x100; **Б)** Участок сегментарного склероза с остаточной эндокапиллярной пролиферацией и формированием сегментарного фибринозного полулуния. Окраска PAS x100; **В)** Склерозированные клубочки с остаточной эндокапиллярной гиперклеточностью и небольшим фибринозно-клеточным полулунием. Распространенный фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Окраска PAS x40

Fig. 3. Histological features of the II (aggressive) phenotype of IgA-N

A) Glomeruli with endocapillary hypercellularity and small fibro-cellular crescent (PAS stain, magnification x100); **Б)** Glomerulus with residual segmental endocapillary hypercellularity, segmental scarring lesion and fibrous crescent formation (PAS stain, magnification x100); **С)** Sclerotic glomeruli with residual endocapillary hypercellularity and fibro-cellular crescent in one of them. Extensive interstitial fibrosis and tubular atrophy (PAS stain, magnification x40)

нефротического уровня, и гематурией. В дебюте заболевания нередко отмечается картина острого нефритического синдрома с транзиторным повышением уровня креатинина. Наиболее вероятным механизмом поражения представляется активация системы комплемента, способствующая привлечению воспалительных клеток в просвет капилляров (эндокапиллярная гиперклеточность) и повреждению стенок капиллярных петель. По мере прогрессирования заболевания отмечается нарастание выраженности гломерулосклероза и интерстициального фиброза, однако характерной особенностью данного фенотипа является сохраняющаяся активность заболевания даже на стадии распространенного нефросклероза (табл. 6, рис. 5).

Фенотип 3 (макрогематурический) – характеризуется локальным некрозом капиллярных петель и образованием клеточных полулуний без сопут-

ствующей эндокапиллярной гиперклеточности, что клинически проявляется эпизодами макрогематурии. В последующем зона некроза замещается рубцовой тканью с формированием сегментарных фибриновых полулуний (рис. 4). В стадии ремиссии у пациентов с таким вариантом повреждения мочевого синдрома как правило отсутствует, и функция почек остается нормальной. В связи с этим биопсия при таком характере повреждения выполняется редко и в нашей когорте он представлен относительно небольшим числом наблюдений. Поскольку данный фенотип отличается достаточно благоприятным течением и низкими темпами прогрессирования, выделить группу с характерными морфологическими изменениями клубочков и распространенным фиброзом интерстиция нам не удалось. Клинико-лабораторные и морфологические характеристики пациентов с этим фенотипом приведены в таблице 7 и на рисунке 5.

Таблица 6 | Table 6

Клинико-демографические характеристики пациентов с II фенотипом (агрессивным) IgA-нефропатии
Baseline demographics and clinical characteristics of patients with II (aggressive) phenotype of IgA-N

	Ранняя стадия E1 S0 (136)	Продвинутая стадия E1 S1 T0-1 (428)	Стадия нефросклероза E1 S0-1 T2 (69)
Возраст, лет	34±17 (32)	35±17 (35)	39,5±15 (38)
Протеинурия, г/сут	2,0 (1; 3,5)	2,6 (1,3; 3,5)	3,9 (2,4; 4,8)
Креатинин (ммоль/л)	0,13±0,09 (0,1)	0,14±0,11 (0,12)	0,36±0,19 (0,31)
рСКФ, мл/мин	68±32 (67,9)	63±28 (61,9)	22,5±16 (17,6)
ФСГС (%)	0	23±12 (22)	25,5±10 (25)
Глобальный г/с (%)	7,2±12 (0)	16±15 (13)	43,8±17 (43)
ИФТА (%)	11,5±10 (10)	19±11 (20)	52,7±7,2 (50)
C1-2 (%)	57% (15%)	52% (12%)	71% (15%)
% полулуний (медиана)*			
Фиброзные п/л (%)	9% (17%)	41% (13%)	43% (14%)
% полулуний (медиана)*			

* у пациентов с полулуниями

Таблица 7 | Table 7

Клинико-демографические характеристики пациентов с III фенотипом (макрогематурическим) IgA-нефропатии
Baseline demographic and clinical characteristics of patients with III (macrohematuric) phenotype of IgA-N

	Ранняя стадия M0 E0 S0 C1 (92)	Продвинутая стадия M0 E0 S1 T0-1 (165)
Возраст, лет	35±15 (35)	37±15 (35,5)
Протеинурия, г/сут	1,5 (0,7; 2,2)	1,0 (0,5; 2,1)
Креатинин (ммоль/л)	0,15±0,18 (0,11)	0,13±0,1 (0,11)
рСКФ мл/мин	62,5±30 (64)	65,5±29 (65)
ФСГС (%)	0	23±12 (22)
Глобальный г/с (%)	13,2±13 (9,2)	16±15 (13)
ИФТА (%)	16,7±10,1 (16)	19±11 (20)
C1-2 (%)	100% (10%)	16% (8,7%)
% полулуний (медиана)*		
Фиброзные п/л (%)	27% (10,5%)	70% (14,7%)
% полулуний (медиана)*		

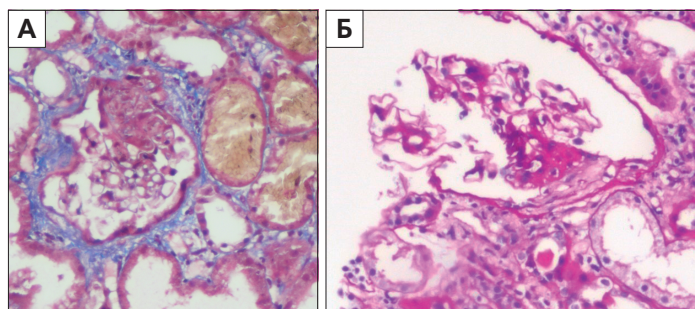


Рис. 4. Морфологическая картина IgA-нефропатии при III фенотипе (макрогематурическом)

А) Участок фибриноидного некроза капиллярных петель без сопутствующей мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности (Окраска Г-Э x100); **Б)** Сегментарный склероз капиллярных петель с грубым сращением с капсулой Боумена и формированием фиброзного полулуний (Окраска PAS x100)

Fig. 4. Histological features of the III (macrohematuric) phenotype of IgA-N

A) Segmental necrotizing lesions without mesangial nor endocapillary hypercellularity (H&E stain, magnification x100); **B)** Glomerulus with segmental scarring lesion fibrous with crescent formation. Endocapillary hypercellularity is absent (PAS stain, magnification x100)

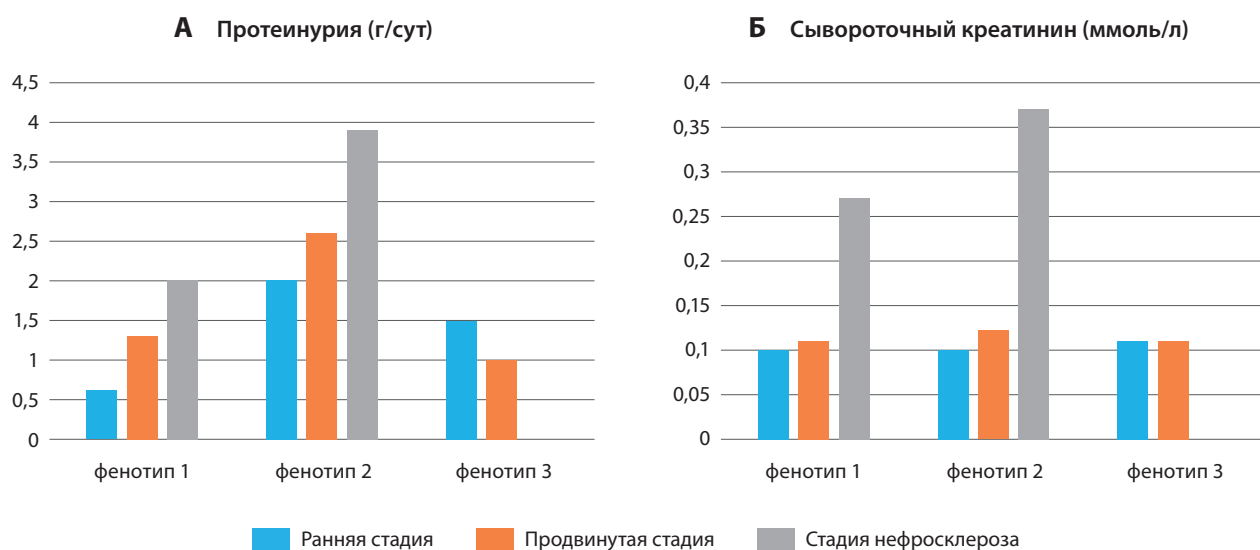


Рис. 5. Динамика показателей протеинурии (А) и сывороточного креатинина (Б) в зависимости от фенотипа IgA-нефропатии

Fig. 5. Changes in proteinuria (A) and serum creatinine (B) levels depending on the IgAN phenotype

Обсуждение результатов

Разработка Оксфордской классификации и широкое ее использование в клинической практике привело к появлению целого ряда работ, оценивающих различные когорты пациентов в соответствии с этими критериями. Эти исследования показали высокую гетерогенность значений показателей MEST-C, по данным Roberts ISD различавшихся в несколько раз по каждой из шкал [29]. Отчасти это может объясняться низкой воспроизводимостью Оксфордской классификации среди морфологов [25]: так, систематический обзор 2023 года показал, что согласованность между оценкой патоморфологов была умеренной или низкой для многих её компонентов, особенно для критериев E и C [30]. Помимо этого, гетерогенность значений MEST-C может отражать различия в клиническом течении IgA-нефропатии в различных географических и этнических популяциях [31]. Существует мнение о том, что в азиатских странах IgA-нефропатия не только является более распространенной, но и характеризуется худшим прогнозом по сравнению с Европой и Северной Америкой [32]. Действительно, в восточноазиатских когортах IgAN чаще выявляются активные пролиферативные изменения в почечных биопсиях, что подтверждает более агрессивное течение болезни в данном регионе: эндокапиллярная гиперклеточность (E1) отмечалась примерно у 42% пациентов в Японии, тогда как в европейских исследованиях этот показатель составлял лишь 10-14%; полулуния (C1/C2) выявлялись у 50-63% пациентов азиатских популяций против ~17% в европейских [33].

В отечественной работе Добронравова В.А. с соавторами было продемонстрировано, что Российская

популяция пациентов с IgA-нефропатией отличается еще более тяжелыми клиническими проявлениями и худшим прогнозом по сравнению с таковыми в европейских и азиатских странах [34]. Наши данные согласуются с полученными Добронравовым В.А. результатами, демонстрируя более высокий уровень протеинурии и низкую СКФ по сравнению с оригинальным исследованием VALIGA [21] (табл. 8).

В частности, медиана суточной протеинурии в нашей когорте составила 2,1 г/сут, тогда как в исследовании VALIGA она была ~1,2 г/сут, а в работе Добронравова В.А. и соавт. – 2,20 г/сут. Доля пациентов с нефротическим уровнем протеинурии ($\geq 3,0$ г/сут) у нас достигала 25%, тогда как в VALIGA около 21% больных имели протеинурию $\geq 3,0$ г/сут, а в российской когорте Павловского университета – ~30%. Средняя рСКФ при включении в наше исследование (56,8 мл/мин) оказалась значительно ниже, чем в VALIGA (74 мл/мин) и в выборке В.А. Добронравова (71 мл/мин); соответственно, высокая стадия ХБП (3б–5, рСКФ < 30 мл/мин) отмечалась у 22% наших пациентов против ~8% в VALIGA и ~11% в работе Добронравова В.А. и соавт. Более низкий уровень рСКФ, полученный в нашем исследовании, согласуется с большей частотой выявления ИФГА $> 50\%$ (Г2), что свидетельствует о поздней постановке диагноза IgA-нефропатии у значительной доли пациентов. Одним из возможных объяснений этой особенности может служить широкая география центров, участвующих в настоящем исследовании (всего 48 ЛПУ), различающихся по своей политике в отношении выполнения пункционной биопсии почки. Низкая частота выполнения биопсии почки в отдельных регионах зачастую приводит к поздней постановке диагноза IgA-нефропатии на стадии распространенного нефросклероза.

Таблица 8 | Table 8

Клинические и морфологические проявления IgA-нефропатии в различных когортах пациентов
 Clinical and morphological manifestations of IgA nephropathy in different patient cohorts

	Собственные данные	VALIGA [21]	Добронов В.А. [34]
Возраст (годы)	35±13	35±16	34±12
Протеинурия (г/с)	2,1 (0,75; 3,0)	1,2 (0,5-2,4)	2,20 (1,10; 4,40)
Протеинурия 0,5-1 г/с	14%	20%	
1-3 г/с	42%	39%	46%
≥3 г/с	25%	21%	
≥3,5 г/с			30%
рСКФ (мл/мин)	56,8±33,2	74±31	71±32
рСКФ <30%	22%	7,8%	11%
M1	37%	28%	41%
E1	21%	11%	23%
S1	73%	70%	74%
T1	37%	21%	22%
T2	16%	4%	9%
S1-2	19%	27%	11%

Полученные нами клинико-морфологические корреляции в целом согласуются с данными международных исследований. Так, наше исследование продемонстрировало, что наличие пролиферативных изменений M1, E1 ассоциировано с более высокой протеинурией, микрогематурией и активным течением болезни. Связь M1 и E1 с выраженностью протеинурии и снижением рСКФ также подтверждена в крупных работах. В той же когорте VALIGA более высокая активность по M и E ассоциировалась с ростом протеинурии даже при исходно низкой экскреции белка (<0,5 г/сут) [21]. Так, Caster D] с соавторами выявили тесную ассоциацию между критериями M1 E1 и S1 и выраженностью протеинурии [35]. В китайском исследовании (n=410) пациенты с диффузной эндокапиллярной пролиферацией (>25% клубочков) имели более высокую протеинурию, более низкую рСКФ и чаще получали иммуносупрессивную терапию [24]. В ретроспективном исследовании Mayo Clinic (n=506), где микрогематурия рассматривалась как клинический маркер активности, её выраженность коррелировала с M1, E1 и наличием полулуний, а также предсказывала более высокие темпы снижения рСКФ независимо от протеинурии и других факторов [36]. Это также согласуется с выявленной нами зависимостью между гематурией и наличием морфологических признаков активного воспаления (табл. 4).

Значение хронических изменений (T1-2) как наиболее серьезного прогностического фактора IgA-нефропатии была продемонстрирована во многих исследованиях и на сегодняшний день сомнений не вызывает [21-24, 35]. Наше исследование также продемонстрировало связь показателей, отражающих распространенность нефросклероза (высокий процент глобального гломерулосклероза, % ИФГА, T2) с низкой рСКФ и старшим возрастом

пациентов на момент биопсии. Процент полностью склерозированных клубочков не был включен в Оксфордскую классификацию, как тесно связанный с распространенностью интерстициального фиброза и не повышающий точность прогноза в сравнении с критерием T. Однако в ряде случаев этот показатель может использоваться для оценки прогноза IgA-нефропатии. Так, в исследовании Nasri H. доля глобально склерозированных клубочков прямо коррелирует с уровнем креатинина, протеинурией и длительностью болезни [37]. Ранее даже был предложен «возраст-нормированный» показатель для глобально склерозированных клубочков (GSG abnormal for age), при котором превышение ожидаемого для данного возраста процента глобального склероза независимо ассоциируется с ускоренным снижением рСКФ (на ~1,85 мл/мин/1,73 м² в год) и более высоким риском прогрессирования, особенно в отсутствие выраженного интерстициального фиброза [38].

В отличие от глобального гломерулосклероза, тесно коррелирующего с интерстициальным фиброзом и рСКФ на момент биопсии, полуколичественный признак S1 (сегментарный склероз) имел сравнительно слабую связь уровнем протеинурии и не коррелировал с выраженностью азотемии, тогда как количественная оценка сегментарного гломерулосклероза (процент вовлеченных клубочков) значительно улучшала корреляцию с обоими показателями (табл. 4) – данный факт указывает на ограниченность полуколичественного подхода Оксфордской классификации и ценность более детального морфометрического анализа.

Об этом же свидетельствуют данные Kaihan AB с соавторами, согласно которым изменение пороговых значений для критериев E (более 10% вовлеченных клубочков) и S (более 20% вовлеченных клу-

бочков), значительно увеличивало прогностическую ценность этих показателей [39].

Так же представляется оправданным дополнительная количественная оценка числа полулуний. Так, современные метаанализы показывают прямую зависимость между долей клубочков с полулуниями и вероятность достижения терминальной ХПН [27, 40]. Однако в нашей работе количественная оценка полулуний улучшала коэффициент корреляции с выраженностью протеинурии, но не с уровнем азотемии на момент биопсии.

Таким образом, несмотря на высокую прогностическую ценность полуколичественных критериев, используемых в Оксфордской классификации, они недостаточно полно позволяют оценить морфологическую картину в целом. По существующим требованиям к описанию результатов пункционной биопсии почки, заключение протокола обязательно должно содержать описание морфологического профиля исследуемого образца [28]. Применительно к IgA-нефропатии это позволяет оценить характер поражения, во многом определяющий как клинические особенности заболевания, так и его прогноз.

Одним из результатов нашего исследования стало выделение трёх клинико-морфологических фенотипов IgAN, предположительно обусловленных разными патогенетическими механизмами развития и прогрессирования болезни.

I фенотип (типичный), проявляется изолированной мезангиальной пролиферацией с сегментарным гломерулосклерозом. В его развитии вероятно преобладает воздействие цитокинов, синтезируемых мезангиоцитами, на гломерулярный (подоцит) и тубулярный эпителий, вызывая их повреждение и апоптоз [2, 41-45]. На ранних стадиях заболевание проявляется лишь минимальной протеинурией и персистирующей микрогематурией и зачастую остается нераспознанным. Тем не менее, в последующем отмечается прогрессирование нефропатии с постепенным увеличением протеинурии и присоединением артериальной гипертензии. Морфологическим субстратом этих процессов является увеличение процента клубочков с сегментарным и глобальным гломерулосклерозом, а также нарастание распространенности ИФГА. Снижение функции почек отмечается лишь на стадии распространенного нефросклероза (Г2) [46, 47].

Фенотип 2 (агрессивный) – характеризуется наличием не только мезангиальной, но и эндокапиллярной гиперклеточности с или без формирования полулуний. Проявляется выраженной протеинурией, в том числе нефротического уровня, и гематурией, зачастую с развитием острого нефритического синдрома и транзиторным повышением уровня креатинина. Наиболее вероятным механизмом поражения представляется активация системы комплемента, способствующая привлечению воспалительных клеток в просвет капилляров (эндокапиллярная ги-

перклеточность) и тяжелому повреждению стенок капиллярных петель [3, 42, 48-50]. При выявлении подобного варианта нефропатии как правило используется терапия кортикостероидами [24-25], а учитывая появление в клинической практике новых комплемент-блокирующих препаратов в ближайшее время возможно появление новых схем патогенетической терапии, потенциально воздействующих на активное интрагломерулярное воспаление.

Фенотип 3 (макрогематурический) – характеризуется локальным некрозом капиллярных петель и образованием клеточных полулуний с последующим их рубцеванием и формированием участков сегментарного склероза и фиброзными полулуниями, что клинически проявляется эпизодами макрогематурии [51, 52]. Связь между эпизодами макрогематурии и наличием свежих полулуний по данным биопсии, а также последующую эволюцию полулуний по мере увеличения срока с момента обострения, была описана еще Bennett и P Kincaid-Smith в 1983 г. [53]. В этом же исследовании авторы отмечают более тяжелые клинические проявления по сравнению с пациентами без макрогематурии. В других работах, напротив, был продемонстрирован благоприятный прогноз в случаях синфарингитной макрогематурии. В качестве характерной особенности такого варианта течения описывалось отсутствие каких-либо изменений мочевого осадка вне обострений [54, 55]. Фактором прогрессирования при данном варианте может рассматриваться неполное восстановление функции после острого канальцевого повреждения при обструкции эритроцитарными цилиндрами [56, 57], а также большой процент полулуний [53].

Согласно современным представлениям, наличие полулуний отрицательно сказывается на прогнозе, особенно в отсутствие активной патогенетической терапии [27], однако, как было показано в ряде работ, роль полулуний для прогноза резко возрастает, если число вовлеченных клубочков превышает 25% [20, 58], тогда как в нашем исследовании несмотря на наличие полулуний у всех пациентов с этим вариантом поражения, число вовлеченных клубочков в среднем не превышало 15%. Помимо этого, в большинстве исследований отмечается тесная корреляция между эндокапиллярной пролиферацией и наличием полулуний, которые по сути являются отражением ее выраженности и связанной с этим тяжести повреждения стенки капилляра. Мы же включали в 3 фенотип пациентов с полулуниями, но без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности (M0E0C1), что позволяет предположить в этих случаях другие механизмы образования полулуний, возможно схожие с изменениями при некротизирующих гломерулонефритах, но отличные от таковых при пролиферативных формах IgAN. Возможно, именно эти изменения описывал D'Amico с соавторами у пациентов с эпизодами макрогематурии, у которых по данным биопсии полулуния сочета-

лись с мезангиальной пролиферацией лишь в 30% случаях (против 82% у пациентов без макрогематурии) и, как и в нашем исследовании, не сопровождались гломерулосклерозом и интерстициальным фиброзом в отличие пациентов без макрогематурии [54].

Таким образом, идентификация клиничко-морфологического фенотипа IgA-нефропатии у конкретного пациента представляется перспективным подходом, позволяющим более точно оценивать риск прогрессирования, что играет важную роль в определении тактики лечения.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Прежде всего, ретроспективный дизайн и отсутствие данных длительного наблюдения не позволяют напрямую оценить влияние выявленных морфологических фенотипов на отдаленные почечные исходы. Тем не менее, сопоставление наших результатов с ранее опубликованными доказательствами (включая VALIGA и другие многолетние исследования) указывает на их прогностическую ценность. Кроме того, в рамках данной работы не анализировалось влияние проводимой терапии на исход – отсутствовали стандартизированные данные о тактике лечения до и после биопсии. В будущем необходимо провести проспективное исследование данной когорты, чтобы подтвердить прогностическую значимость выделенных фенотипов и оценить эффективность различных стратегий терапии в каждой из групп. Также перспективным направлением является интеграция наших результатов с международными моделями прогнозирования, включая международную шкалу риска IgA-Н, объединяющую клиничко-лабораторные и морфологические параметры для предсказания прогрессирования заболевания [59]. Накопление сведений о российских пациентах позволит адаптировать подобные инструменты к нашей популяции и, возможно, повысить точность стратификации риска.

Заключение

В проведенном исследовании показано, что IgA-нефропатия в Российской популяции характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями и нередко выявляется на поздних стадиях заболевания. Так, медиана суточной протеинурии составила ~2 г/сут, у половины пациентов отмечалось снижение функции почек (СКФ <60 мл/мин). В 21%

случаев выявлялась эндокапиллярная гиперклеточность (Е), а в 19% – клеточные и фиброзно-клеточные полулуния. С другой стороны, у 17% больных на момент биопсии выявлялся выраженный интерстициальный фиброз (Т2). Выявлены значимые корреляции между морфологическими параметрами и клиникой: признаки активности (М1, Е1, С1/2) ассоциировались с более высокой протеинурией и гематурией, тогда как хронические изменения (S1, Т1/2, глобальный гломерулосклероз) – с более низкой СКФ и большей длительностью заболевания. Оценка доли клубочков с сегментарным склерозом продемонстрировал более тесную корреляцию с протеинурией и уровнем креатинина, чем количественный критерий S1 по MEST-C. Использовании же количественного показателя числа полулуний обеспечило лучшую корреляцию с уровнем протеинурии, но не с выраженностью гематурии и азотемии. На основе совокупности клинических и морфологических данных нами предложена концепция трех фенотипов IgA-нефропатии, отличающихся морфологической картиной и клиническим течением: относительно доброкачественного с постепенно нарастающими склеротическими изменениями (без активного воспаления), агрессивного с персистирующей активностью (эндокапиллярная пролиферация и полулуния) и некротизирующего с эпизодическим острым повреждением стенки капиллярных петель (очаговые некрозы с полулуниями), проявляющимися эпизодами макрогематурии при общем благоприятном прогнозе. Данная концепция подчеркивает гетерогенность IgA-Н и имеет непосредственное клиническое значение – определение фенотипа болезни у конкретного пациента поможет оптимизировать тактику лечения. Таким образом, результаты настоящей работы расширяют представления о клиничко-морфологических взаимосвязях при IgA-нефропатии и могут послужить основой для более точной индивидуальной стратификации риска и персонализированного выбора терапии. Однако для оценки клинической и прогностической значимости выделенных фенотипов требует проведения проспективного анализа с длительным периодом наблюдения. Полученные нами данные могут быть интегрированы в международные прогностические модели и адаптированы к Российской популяции, что в перспективе повысит точность прогнозирования исходов и эффективность лечения пациентов с IgA-нефропатией.

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины: «Изучение предикторов неблагоприятного исхода и разработка инновационных подходов к персонализированной терапии иммуноглобулин А (IgA) нефропатии» (номер 0209-20/25).

Funding source:

The work was supported by a grant from the ANO "Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare" for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine: "Study of predictors of a stable outcome and development of innovative approaches to personalized therapy of immunoglobulin A (IgA) nephropathy" (number 0209-20/25).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

СЕС – разработка концепции и общее руководство, анализ и интерпретация данных, составление и редактирование текста рукописи; КДЮ – подготовка обзора литературы; СДВ – морфологическое исследование, подготовка иллюстраций; ЖТП – заполнение электронной базы данных.

Author's contribution:

SES – general concept and overall coordination, data analysis and interpretation, editing the manuscript; KDY – literature review; SDV – kidney pathology processing and interpretation, illustrations preparation; ZTR – filling out and maintaining an electronic database.

Информация об авторах:

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», проф. кафедры нефрологии ФГДО ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: stolyarevich@yandex.ru

Калмыкова Диана Юрьевна – аспирант кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, врач-нефролог клинико-диагностического центра МЕДСИ на Красной Пресне, <https://orcid.org/0009-0006-9696-9087>, e-mail: kalmykova.diu@mail.ru

Стариков Дмитрий Валерьевич – врач патологоанатомического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Жилинская Татьяна Ростиславовна – врач клинико-диагностического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» e-mail: tatiana.zhilinskaja@yandex.ru

Author's information:

Ekaterina Stolyarevich, <http://orcid.org/0000-0002-0402-8348>, e-mail: Stolyarevich@yandex.ru

Kalmykova Diana Yurevna, <https://orcid.org/0009-0006-9696-9087>, e-mail: kalmykova.diu@mail.ru

Dmitrii Starikov, <http://orcid.org/0000-0002-0604-9521>, e-mail: dmitrij.starikov.6991@gmail.com

Tatyana Zhilinskaya, e-mail: zhilinskaja@yandex.ru

Список литературы

1. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38:435-442. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013].
2. Roberts LE, Williams CEC, Oni L et al. IgA Nephropathy: Emerging Mechanisms of Disease. *Indian J Nephrol* 2024;34(4):297-309. DOI: 10.25259/ijn_425_23.
3. Medjeral-Thomas NR, Cook HT, Pickering MC. Complement activation in IgA nephropathy. *Semin Immunopathol* 2021;43(5):679-690. DOI: 10.1007/s00281-021-00882-9.
4. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Sevillano AM, Praga M. Targeting complement in IgA nephropathy. *Clin Kidney J* 2023 Dec 4;16(Suppl 2):ii28-ii39. DOI: 10.1093/ckj/sfad198.
5. Wang Y, Jiang S, Di D et al. The prognostic role of activation of the complement pathways in the progression of advanced IgA nephropathy to end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2024;25(1):387. DOI: 10.1186/s12882-024-03832-3.
6. Varis J, Rantala I, Pasternack A et al. Immunoglobulin and complement deposition in glomeruli of 756 subjects who had committed suicide or met with a violent death. *J Clin Pathol* 1993;46:607-610.
7. Suzuki K, Honda K, Tanabe K et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63(6):2286-94. DOI: 10.1046/j.1523-1755.63.6s.2.x.
8. Sofue T, Oguchi H, Yazawa M et al. Serological and histopathological assessment of galactose-deficient immunoglobulin A1 deposition in kidney allografts: A multicenter prospective observational study. *PLoS One* 2023;18(2):e0281945. DOI: 10.1371/journal.pone.0281945.
9. Zhang Y, Yan X, Zhao T et al. Targeting C3a/C5a receptors inhibits human mesangial cell proliferation and alleviates immunoglobulin A nephropathy in mice. *Clin Exp Immunol* 2017 Jul;189(1):60-70. DOI: 10.1111/cei.12961. Epub 2017 Apr 10.
10. Jiang Y. Glomerular C4d Deposition and Kidney Dis-

ease Progression in IgA Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021 Aug 6;3(6):1014-1021. DOI: 10.1016/j.xkme.2021.06.009.

11. Kim SJ, Koo HM, Lim BJ et al. Decreased circulating C3 levels and mesangial C3 deposition predict renal outcome in patients with IgA nephropathy. *PLoS ONE.* 2012; 7:e40495. DOI: 10.1371/journal.pone.0040495

12. Roos A, Rastaldi M, Calvaresi N et al. Glomerular Activation of the Lectin Pathway of Complement in IgA Nephropathy Is Associated with More Severe Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 17(6):1724-1734, DOI: 10.1681/ASN.2005090923

13. Nam KH, Joo YS, Lee C et al. Korean Glomerulonephritis Study (KoGNET) Group. Predictive value of mesangial C3 and C4d deposition in IgA nephropathy. *Clin Immunol.* 2020 Feb;211:108331. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108331.

14. Wang Y, Shang S, Jiang S et al. Complement C3a/C3aR and C5a/C5aR deposits accelerate the progression of advanced IgA nephropathy to end-stage renal disease. *Clin Exp Med.* 2024;24(1):139. DOI: 10.1007/s10238-024-01410-3.

15. Tortajada A, Gutiérrez E, Goicoechea de Jorge E et al. Elevated factor H-related protein 1 and factor H pathogenic variants decrease complement regulation in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2017; 92:953-963. DOI: 10.1016/j.kint.2017.03.041

16. Liu L, Zhang Y, Duan X et al. C3a, C5a renal expression and their receptors are correlated to severity of IgA nephropathy. *J Clin Immunol.* 2014;34(2):224-232. DOI: 10.1007/s10875-013-9970-6.

17. Espinosa M, Ortega R, Sanchez M, et al. Association of C4d deposition with clinical outcomes in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:897-904. DOI: 10.2215/CJN.09710913

18. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(6):829-42. DOI: 10.1016/s0272-6386(97)90456-x.

19. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society; The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546-556. DOI: 10.1038/ki.2009.168.

20. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA nephropathy classification working group. *Kidney Int* 2017; 91:1014-1021 DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.003.

21. Coppo R., Troyanov S., Bellur S. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments, *Kidney International*, 2014, 86(4):828-836, DOI:10.1038/ki.2014.63

22. Lv J, Shi S, Xu D et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(5):891-899. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.04.021.

23. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN et al.; Oxford Derivation, North American Validation and VALIGA Consortia; Oxford Derivation North American Validation and VALIGA Consortia. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89(1):167-175. DOI: 10.1038/ki.2015.322.

24. Shi SF, Wang SX, Jiang L et al. Pathologic predictors

of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2175-84. DOI: 10.2215/CJN.11521210.

25. Bellur SS, Roberts ISD, Troyanov S, et al. Reproducibility of the Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy, impact of biopsy scoring on treatment allocation and clinical relevance of disagreements: evidence from the VALIDation of IGA study cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(10):1681-1690. DOI: 10.1093/ndt/gfy337.

26. Katafuchi R, Ninomiya T., Nagata M., Validation Study of Oxford Classification of IgA Nephropathy: The Significance of Extracapillary Proliferation, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(12):2806-2813, DOI:10.2215/CJN.02890311;

27. Zang Z, Fang K, Ma N et al. Association between different proportions of crescents and adverse renal outcomes in immunoglobulin a nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2025;47(1):2495104. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2495104.

28. Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(2):193-199. DOI: 10.1093/ndt/gfy220.

29. Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy: A global perspective. *Nephrology (Carlton).* 2024;29 Suppl 2:71-74. DOI: 10.1111/nep.14343.

30. Howie A.J., Lalayiannis A.D. Systematic review of the Oxford classification of IgA nephropathy: reproducibility and prognostic value. *Kidney360.* 2023;4(8):1103-1111. DOI:10.34067/KID.000000000000195

31. Yeo SC, Gob SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations? *Nephrology (Carlton).* 2019;24(9):885-895. DOI: 10.1111/nep.13592.

32. Barbour SJ, Cattran DC, Kim SJ et al. Individuals of Pacific Asian origin with IgA nephropathy have an increased risk of progression to end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;84(5):1017-1024. DOI: 10.1038/ki.2013.210.

33. Lee M, Suzuki H, Nihei Yet al. Ethnicity and IgA nephropathy: worldwide differences in epidemiology, timing of diagnosis, clinical manifestations, management and prognosis. *Clin Kidney J.* 2023;16(Suppl 2):ii1-ii8. DOI: 10.1093/ckj/sfad199.

34. Добронравов В.А., Музецкая Т.О., Лин Д.И. Кочоян З.ИИ. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология.* 2019;6:45-60 [V.A. Dobronravov, T.O. Muzeckaya, D.I. Lin, Z.Sh. Kochoyan Immunoglobulin A nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nephrology* 2019;6:45-60]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-236-45-60(In Russian)

35. Caster DJ, Abner CW, Walker PD et al. Clinicopathological Characteristics of Adult IgA Nephropathy in the United States. *Kidney Int Rep.* 2023;8(9):1792-1800. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.06.016.

36. Bobart S.A., Alexander M.P., Shanmva K. et al. The association of microhematuria with mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, crescent score and renal outcomes in IgA nephropathy, *Nephrol Dial Transplant.*, 2021; 36(5):840-847, DOI:10.1093/ndt/gfz267

37. Nasri H, Ardalan MR. Association between the proportion of globally sclerotic glomeruli and various morphologic

variables and clinical data of IgA nephropathy patients. *J Renal Inj Prev.* 2012;1(1):27-30. DOI: 10.12861/jrip.2012.10.

38. *Chung CS., Lee JH., Jang SH. et al.* Age-adjusted global glomerulosclerosis predicts renal progression more accurately in patients with IgA nephropathy. *Sci Rep* 2020;10: 6270. DOI: 10.1038/s41598-020-63366-0

39. *Kaiban AB, Yasuda Y, Imaizumi T et al.* Clinical impact of endocapillary proliferation with modified cutoff points in IgA nephropathy patients. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214414. DOI: 10.1371/journal.pone.0214414.

40. *Yu L, Zhang H, Wu Y.* Association between different proportions of crescents and the progression of IgA nephropathy (IgAN): a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2024;25: 396. DOI:10.1186/s12882-024-03839-w

41. *Yeo SC, Cheung CK, Barratt J.* New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):763-777. DOI: 10.1007/s00467-017-3699-z.

42. *Gutiérrez E, Carvaca-Fontán F, Luzardo L et al.* Personalized Update on IgA Nephropathy: A New Vision and New Future Challenges. *Nephron.* 2020;144(11):555-571. DOI: 10.1159/000509997.

43. *Zhang H, Deng Z, Wang Y.* Molecular insight in intrarenal inflammation affecting four main types of cells in nephrons in IgA nephropathy. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1128393. DOI: 10.3389/fmed. 2023.1128393.

44. *Cheung CK, Alexander S, Reich HN et al.* The pathogenesis of IgA nephropathy and implications for treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2025;21(1):9-23. DOI: 10.1038/s41581-024-00885-3.

45. *Leung JCK, Lai KN, Tang SCW.* Role of Mesangial-Podocyte-Tubular Cross-Talk in IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):485-495. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.018.

46. *Szeto CC, Lai FM, To KF et al.* The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med.* 2001;110(6):434-437. DOI: 10.1016/s0002-9343(01)00659-3.

47. *Freda BJ.; Braden G.* How Benign Is IgA Nephropathy with Minimal Proteinuria?. *Journal of the American Society of Nephrology* 2012;23(10):1607-1610. DOI: 10.1681/ASN.2012080862

48. *Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K.* New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2015;88(5):974-989. DOI:

10.1038/ki.2015.252.

49. *Haas M.* IgA nephropathy: Correlation between pathologic findings and complement activation. *Nephrology (Carlton).* 2024;29 Suppl 2:60-62. DOI: 10.1111/nep.14342.

50. *Tortajada A, Gutierrez E, Pickering MC et al.* The role of complement in IgA nephropathy. *Mol Immunol.* 2019;114:123-132. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.07.017.

51. *Eitner F, Floege J.* In search of a better understanding of IgA nephropathy-associated hematuria. *Kidney Int.* 2012;82(5):513-5. DOI: 10.1038/ki.2012.160.

52. *D'Amico G, Napodano P, Ferrario F et al.* Idiopathic IgA nephropathy with segmental necrotizing lesions of the capillary wall. *Kidney Int.* 2001;59(2):682-692. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002682.x.

53. *Bennett WM, Kincaid-Smith P.* Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int.* 1983;23(2):393-400. DOI: 10.1038/ki.1983.32.

54. *D'Amico G, Ferrario F, Colasanti G et al.* IgA-mesangial nephropathy (Berger's disease) with rapid decline in renal function. *Clin Nephrol.* 1981;16(5):251-257.

55. *Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA et al.* Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1753-1760. DOI: 10.1681/ASN.2012010063.

56. *Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ et al.* Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1985; 28(1): 69-74. DOI: 10.1038/ki.1985.120.

57. *Gutiérrez E, González E, Hernández E et al.* Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:51-57. DOI: 10.2215/CJN.02670706

58. *Moreno JL, Rodas LM, Draibe J et al.* Extracapillary proliferation scoring correlates with renal outcome and contributes to stratification in adult patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Kidney J.* 2019;14(1):284-290. DOI: 10.1093/ckj/sfz133.

59. *Barbour SJ, Coppo R, Zhang H et al.* International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):942-952. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0600.

Дата получения статьи: 04.11.2025

Дата принятия к печати: 08.01.2026

Submitted: 04.11.2025

Accepted: 08.01.2026

Особенности кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D у пациентов с хронической болезнью почек на преддиализных стадиях на фоне болюсной терапии колекальциферолом

А.С. Бондаренко¹, Л.Я. Рожинская¹, А.Ю. Жуков¹, В.А. Иоутси¹, М.В. Овчаров¹,
Г.С. Колесникова¹, А.И. Слепцова¹, Н.П. Трубицына¹, В.Е. Виноградов², О.Н. Котенко²,
Е.А. Пигарова¹, Ж.Е. Белая¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России,
117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Российская Федерация

² ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Бондаренко А.С., Рожинская Л.Я., Жуков А.Ю. и соавт. Особенности кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D у пациентов с хронической болезнью почек на преддиализных стадиях на фоне болюсной терапии колекальциферолом. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):46-60. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-46-60

Features of calcium-phosphorus metabolism and vitamin D metabolism in patients with chronic kidney disease at predialysis stages during bolus cholecalciferol therapy

A.S. Bondarenko¹, L.Ya. Rozhinskaya¹, A.Yu. Zhukov¹, V.A. Ioutsi¹, M.V. Ovcharov¹, G.S. Kolesnikova¹,
A.I. Sleptsova¹, N.P. Trubitsyna¹, V.E. Vinogradov², O.N. Kotenko², E.A. Pigarova¹, Zh.E. Belaya¹,
N.G. Mokrysheva¹

¹ Endocrinology Research Centre, 11, Dmitry Ulyanov Street, Moscow, 117292, Russian Federation

² State Clinical Research and Practical Center "City Clinical Hospital No. 52" of the Moscow Department of Health, 3, Pekhotnaya Street, Moscow, 123182, Russian Federation

For citation: Bondarenko A.S., Rozhinskaya L.Ya., Zhukov A.Yu. et al. Features of calcium-phosphorus metabolism and vitamin D metabolism in patients with chronic kidney disease at predialysis stages during bolus cholecalciferol therapy. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):46-60. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-46-60

Резюме

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается нарушением регуляции кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D, приводящим к развитию минеральных и костных нарушений (МКН-ХБП). Патогенетические особенности этих изменений на преддиализных стадиях ХБП и эффекты высокодозной терапии колекальциферолом остаются недостаточно охарактеризованными.

Цель. Провести сравнительный анализ метаболитов витамина D и показателей кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХБП на преддиализных стадиях и у лиц без нарушения функции почек, а также оценить их динамику после однократного болюсного приёма 150 000 МЕ колекальциферола.

Адрес для переписки: Бондаренко Аксения Сергеевна
e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Corresponding author: Axenia S. Bondarenko
e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>

Материалы и методы. В исследование включены 58 участников: 23 пациента с ХБП С3, 14 – с ХБП С4-5 и 21 человек группы сравнения. Лабораторное обследование с определением показателей кальций-фосфорного обмена и метаболитов витамина D проводилось исходно и через 7 дней после однократного приема водного раствора колекальциферола в дозе 150 000 МЕ. Концентрации метаболитов витамина D определялись методом ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты. Значения показателей представлены в порядке: группа сравнения, ХБП С3, ХБП С4-5. Исходно у пациентов с ХБП отмечались более высокие уровни ПТГ (51,3 [40,6; 62,7] vs 70,9 [49,0; 105,9] vs 101,0 [91,7; 120,1] пг/мл), снижение кальцитриола (40,9 [34,3; 59,4] vs 25,0 [19,8; 29,1] vs 26,4 [13,8; 30,6] пг/мл), тенденция к повышению ФРФ-23 (0,73 [0,43; 1,07] vs 1,08 [0,61; 2,52] vs 3,22 [1,78; 4,51] пмоль/л) и снижение соотношения $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ (0,06 [0,04; 0,08] vs 0,03 [0,01; 0,04] vs 0,03 [0,02; 0,04]), отражающее возможное нарушение активности 24-гидроксилазы. Уровни общего и свободного 25(OH)D, а также витамин-D-связывающего белка (VDBP) между группами не различались.

Через 7 дней после приема колекальциферола отмечался сопоставимый прирост общего 25(OH)D₃, 3-эпи-25(OH)D₃ и 24,25(OH)₂D₃ во всех группах. У пациентов с ХБП С3 и С4-5 прирост свободного 25(OH)D был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p=0,036$ и $p=0,028$). В группе ХБП С3 отмечалось снижение ПТГ ($p=0,039$), тогда как при ХБП С4-5 – повышение ФРФ-23 ($p=0,042$). Уровни кальция, фосфора, кальцитриола и VDBP не изменялись.

Заключение. Изменения кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D на преддиализных стадиях ХБП носят последовательный характер. Снижение процессов активации и инактивации витамина D, повышение ФРФ-23 и менее выраженный прирост свободного 25(OH)D после болюсного приема колекальциферола указывают на особенности регуляции и ограниченную применимость стандартных схем коррекции дефицита витамина D у данной категории пациентов.

Ключевые слова: витамин D; кальций-фосфорный обмен; хроническая болезнь почек; МКН-ХБП; ФРФ-23, свободный 25(OH)D, 1,25(OH)₂D₃; 24,25(OH)₂D₃

Abstract

Background. Chronic kidney disease (CKD) is associated with disturbances in calcium-phosphate homeostasis and vitamin D metabolism, leading in mineral and bone disorders (CKD-MBD). However, the pathogenetic features of these alterations at predialysis CKD stages and the effects of high-dose cholecalciferol therapy remain insufficiently characterized.

Objective. To compare vitamin D metabolites and calcium-phosphate metabolism parameters in patients with predialysis CKD and individuals without impaired kidney function, and to assess their dynamics after a single bolus dose of 150,000 IU of cholecalciferol.

Materials and Methods. The study included 58 participants: 23 patients with CKD stage C3, 14 with CKD stages C4-5, and 21 controls. Parameters of calcium-phosphate metabolism and vitamin D metabolites were assessed at baseline and 7 days after a single oral dose of aqueous cholecalciferol (150,000 IU). Vitamin D metabolites were measured using LC-MS/MS.

Results. Data are presented as follows: control group, CKD C3, CKD C4-5. At baseline, CKD patients had higher parathyroid hormone (PTH) levels (51.3 [40.6; 62.7] vs 70.9 [49.0; 105.9] vs 101.0 [91.7; 120.1] pg/mL), lower calcitriol concentrations (40.9 [34.3; 59.4] vs 25.0 [19.8; 29.1] vs 26.4 [13.8; 30.6] pg/mL), a trend toward higher fibroblast growth factor 23 (FGF-23) levels (0.73 [0.43; 1.07] vs 1.08 [0.61; 2.52] vs 3.22 [1.78; 4.51] pmol/L), and a reduced $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ ratio (0.06 [0.04; 0.08] vs 0.03 [0.01; 0.04] vs 0.03 [0.02; 0.04]), indicating impaired 24-hydroxylase activity. Total and free 25(OH)D levels and vitamin D-binding protein (VDBP) were comparable between groups.

Seven days after cholecalciferol administration, a similar increase in total 25(OH)D₃, 3-эпи-25(OH)D₃, and 24,25(OH)₂D₃ was observed in all groups. However, the increase in free 25(OH)D was significantly smaller in CKD C3 and C4-5 compared with controls ($p=0.036$ and $p=0.028$). PTH decreased in CKD C3 ($p=0.039$), whereas FGF-23 increased in CKD C4-5 ($p=0.042$). Serum calcium, phosphorus, calcitriol, and VDBP remained unchanged.

Conclusion. Alterations in calcium-phosphate and vitamin D metabolism at predialysis CKD stages show a sequential pattern. Reduced vitamin D activation and inactivation, increased FGF-23 levels, and a blunted free 25(OH)D response to bolus cholecalciferol indicate specific regulatory features and limit the applicability of standard vitamin D correction regimens in this population.

Key words: vitamin D; calcium-phosphorus metabolism; chronic kidney disease; CKD-MBD; FGF-23; free 25(OH)D; 1,25(OH)₂D₃; 24,25(OH)₂D₃

Введение

Почки играют центральную роль в регуляции кальций-фосфорного обмена, участвуя в процессах реабсорбции и экскреции кальция и фосфора под контролем регуляторных гормонов, а также в превращении неактивного 25(OH)D (кальцидиола) в активную форму – 1,25(OH)₂D (кальцитриол) путем 1 α -гидроксилирования ферментом CYP27B1 [1].

Нарушение этих процессов при снижении почечной функции лежит в основе развития минеральных и костных нарушений (МКН-ХБП) – одного из ключевых осложнений хронической болезни почек (ХБП). Современная концепция МКН-ХБП рассматривает их как каскад патофизиологических изменений, формирующийся уже на ранних стадиях ХБП, задолго до появления отклонений в лабораторных показателях, традиционно используемых в клинической практике для оценки кальций-фосфорного обмена [2]. Это обуславливает необходимость более точного и глубокого анализа состояния минерального обмена и особенностей его регуляции с использованием дополнительных маркеров.

Одним из ключевых направлений является исследование метаболизма витамина D, который существенно трансформируется в условиях прогрессирующего нарушения почечной функции. При этом если динамика 25(OH)D и 1,25(OH)₂D достаточно широко освещена в литературе, то патофизиология изменений других метаболитов витамина D, таких как 24,25(OH)₂D и 3-epi-25(OH)D, остается недостаточно изученной [3]. Кроме того, в последние годы все большее внимание уделяется не только абсолютным концентрациям метаболитов, но и их соотношениям. Считается, что такие интегральные индексы косвенно отражают активность ферментов, участвующих в метаболизме витамина D, и позволяют более точно оценивать характер развивающихся нарушений [4,5]. Также есть данные, что в условиях альбуминурии и уремии возможны изменения в структуре и функции белков, участвующих в транспорте витамина D, в частности витамин D-связывающего белка (VDBP), что делает актуальным изучение свободной фракции 25(OH)D как потенциально клинически более значимого показателя [6, 7].

Целью настоящего поискового исследования является проведение сравнительной оценки спектра метаболитов витамина D и показателей кальций-фосфорного обмена у пациентов с ХБП на преданализных стадиях и у лиц без нарушений функции почек, а также анализа динамики этих показателей после однократного приема 150 000 МЕ колекальциферола.

Материалы и методы

Изучаемые популяции

В исследование было включено 58 участников, разделенных на три группы: пациенты с ХБП С3 ($n=23$) и ХБП С4-5 ($n=14$), а также практически здоровые лица группы сравнения ($n=21$).

Дизайн исследования

Настоящее исследование носило поисковый характер и было выполнено как интервенционное сравнительное исследование с самоконтролем (до-после). На первом визите проводили забор биоматериала и оценку лабораторных показателей. После исходного обследования все участники однократно принимали колекальциферол в дозе 150 000 МЕ в форме водного раствора в присутствии врача-исследователя. Повторное лабораторное обследование выполняли через 7 дней. Анализ включал межгрупповое сравнение показателей на каждой временной точке, оценку динамики внутри групп и сопоставление выраженности изменений между группами.

Условия проведения исследования

Источник случаев:

Для групп «ХБП С3», «ХБП С4-5»:

1. Госпитализация в отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России;
2. Обращения пациентов за амбулаторной консультацией в ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ».

Для группы сравнения:

1. Набор практически здоровых добровольцев из числа сотрудников и обучающихся ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России и добровольцев, обратившихся специально для участия в данном исследовании.

Период включения пациентов:

С июля 2019 года по июль 2025 года.

Способ формирования выборок

Для групп «ХБП С3», «ХБП С4-5» – сплошной. Для группы сравнения – подбор группы сопоставимой по полу, возрасту и ИМТ исследуемым группам после завершения их формирования.

Критерии соответствия

Критерии включения:

Для всех групп: лица обоих полов в возрасте от 18 лет до 75 лет, подписанное информированное согласие.

Для групп исследования:

- группа «ХБП С3» – подтвержденный диагноз ХБП, снижение фильтрационной функции почек длительностью более 3 месяцев: $30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2 < \text{pСКФ СКD-EPI} < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$
- группа «ХБП С4-5» – подтвержденный диагноз ХБП, снижение фильтрационной функции почек длительностью более 3 месяцев: $\text{pСКФ СКD-EPI} < 30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ (до проведения заместительной почечной терапии)
- группа сравнения – практически здоровые лица (активно не предъявляющие жалоб, без явных клинических проявлений нарушений кальций-фосфорного обмена и данных анамнеза, указывающих на их наличие), подобранные соответственно возрасту, полу и индексу массы тела.

Критерии не включения (для всех групп):

Выраженное ожирение ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$); снижение синтетической функции печени (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия); наличие заболевания, сопровождающегося синдромом мальабсорбции (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия, состояние после бариатрической операции); прием препаратов на протяжении 3 месяцев, предшествующих исследованию: антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты (флуоксетин), противомикробные средства (макролиды, тетрациклины, изониазид, рифампин, примахин), антагонисты H_2 -рецепторов, препараты витамина А, препараты кальция, препараты витамина D, антиостеопоротические препараты; длительная иммобилизация; миеломная болезнь; тиреотоксикоз; беременность и лактация; аллергия на препараты витамина D.

Критерии исключения для участия в интервенционной части исследования (для всех групп):

Невозможность выполнить условия участия в исследовании; концентрация общего 25(OH)D при исходном обследовании более 60 нг/мл; выявление гиперкальциемии $> 3,0 \text{ ммоль/л}$ по уровню альбумин-скорректированного кальция.

Методы исследования

Для сбора социально-демографических данных и выявления критериев исключения использовались анкеты опроса и проводился анализ данных медицинской документации с использованием медицинской информационной системы ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России и ЕМИАС города Москвы.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась на основании уровня сывороточного креатинина с учетом возраста пациента по формулам СКD-EPI 2009 года:

- Женщины (креатинин крови ниже или равен 62 мкмоль/л):
 $\text{pСКФСКD-EPI} = 144 \times (0,993^{\wedge}\text{ЛЕТ}) \times ((\text{креатинин крови} / 88,4) / 0,7)^{\wedge}(-0,328)$;
- Женщины (креатинин крови выше 62 мкмоль/л):
 $\text{pСКФСКD-EPI} = 144 \times (0,993^{\wedge}\text{ЛЕТ}) \times ((\text{креатинин крови} / 88,4) / 0,7)^{\wedge}(-1,210)$;
- Мужчины (креатинин крови ниже или равен 80 мкмоль/л):
 $\text{pСКФСКD-EPI} = 141 \times (0,993^{\wedge}\text{ЛЕТ}) \times ((\text{креатинин крови} / 88,4) / 0,9)^{\wedge}(-0,412)$;
- Мужчины (креатинин крови выше 80 мкмоль/л):
 $\text{pСКФСКD-EPI} = 141 \times (0,993^{\wedge}\text{ЛЕТ}) \times ((\text{креатинин крови} / 88,4) / 0,9)^{\wedge}(-1,210)$.

Диагноз ХБП подтверждался согласно действующим клиническим рекомендациям [8].

Биохимические параметры сыворотки крови оценивались с использованием автоматического анализатора ARCHITECT c8000 (Abbott, США). Значение альбумин-скорректированного кальция рассчитывалось по следующей формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренное значение общего кальция (ммоль/л) + $0,02 \times (40 - \text{уровень альбумина (г/л)})$. В качестве референсных интервалов принимались следующие значения: для альбумин-скорректированного кальция – $2,15-2,55 \text{ ммоль/л}$, фосфора – $0,74-1,52 \text{ ммоль/л}$.

Концентрация общего 25(OH)D оценивалась на автоматическом иммунохимическом анализаторе Liaison XL (DiaSorin, Италия), РИ (референсный интервал) $30-100 \text{ нг/мл}$. Значения общего 25(OH)D классифицировались в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов: $\geq 30 \text{ нг/мл}$ – достаточные уровни витамина D; ≥ 20 и $< 30 \text{ нг/мл}$ – недостаточность витамина D, $< 20 \text{ нг/мл}$ – дефицит витамина D, $< 10 \text{ нг/мл}$ – выраженный дефицит витамина D [9].

Определение концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в сыворотке крови проводилось с использованием электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Швейцария); РИ $15-65 \text{ пг/мл}$. Концентрации свободного 25(OH)D (РИ $2,4-35 \text{ пг/мл}$), VDВР (РИ $176-623 \text{ мкг/мл}$), а также фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23) (РИ не определен) определя-

лись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением коммерческих наборов, не предназначенных для клинического использования: Assaypro (Миссури, США), DIsource ImmunoAssays S.A. (Бельгия) и Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия), соответственно.

Концентрации метаболитов витамина D (25(OH)D₃, 25(OH)D₂, 1,25(OH)₂D₃, 3-epi-25(OH)D₃ и 24,25(OH)₂D₃) в сыворотке крови определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Методика определения была разработана на основе ранее опубликованных работ и валидирована лабораторией [10, 11], успешно участвующей в международной программе внешней оценки качества DEQAS (код лаборатории 2388). РИ для отдельных форм 25(OH)D₂ и 25(OH)D₃ на текущий момент не установлены. РИ для 3-epi-25(OH)D₃ также отсутствует. РИ для 1,25(OH)₂D₃ составляет 25-66 нг/мл, а для 24,25(OH)₂D₃ – от 0,5 до 5,6 нг/мл [12, 13]. Для косвенной оценки активности ферментов, осуществляющих метаболизм витамина D, рассчитаны соответствующие соотношения. Соотношение 24,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ (VMR, vitamin D metabolite ratio) определялось по формуле: измеренный 24,25(OH)₂D₃ (нг/мл) / измеренный 25(OH)D₃ (нг/мл); РИ 7-23. 1,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ рассчитывалось как отношение концентрации 1,25(OH)₂D₃ (нг/мл) к 25(OH)D₃ (нг/мл); РИ не установлен. 3-epi-25(OH)D₃/25(OH)D₃ определялось путем деления концентрации 3-epi-25(OH)D₃ на концентрацию 25(OH)D₃ (нг/мл); РИ также не установлен.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы SPSS Statistics 26.0 («IBM», США). Учитывая малые размеры выборок, было принято, что распределение количественных показателей не соответствует нормальному, в связи с чем применялись непараметрические методы анализа. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и относительных частот – *n* (%). Сравнение двух независимых выборок (межгрупповые сравнения) по количественным признакам проводилось с использованием критерия Манна-Уитни, а различия между более чем двумя независимыми выборками – с помощью критерия Краскела-Уоллиса. При наличии статистически значимых различий в рамках последнего дополнительно выполнялись попарные сравнения с применением поправки Бонферрони: каждое *p*-значение пересчитывалось путем умножения на количество выполненных сравнений. Для анализа направленных изменений в упорядоченных независимых группах применялся критерий Джонкхнера-Терпстры, позволяющий выявить наличие статистически значимого тренда. Сравнение номинальных переменных между более чем двумя

независимыми группами осуществлялось с использованием χ^2 -критерия Пирсона. Учитывая, что при сравнении номинальных переменных в двух группах минимальное ожидаемое число в таблице сопряженности составило менее 5, для расчета *p-value* применялся двусторонний точный критерий Фишера-Фримана-Холтена. При наличии статистически значимых различий дополнительно выполнялись попарные сравнения; для контроля ошибки первого рода при множественных сравнениях использовали FDR-подход Бенджамини-Хохберга. Сравнение количественных показателей в динамике (до и после вмешательства) в рамках одной группы, то есть для связанных выборок, выполнялось с использованием критерия Вилкоксона. Корреляционный анализ проводился с помощью метода ранговой корреляции Спирмена, 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для коэффициентов корреляции рассчитывали методом бутстрепа (1000 повторов). Критический уровень значимости принимался равным 0,05, соответственно, статистически значимыми считали *p*<0,05. Графические изображения формировались с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26.

Результаты

Исходно пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) (*p*>0,050 по всем сравниваемым параметрам). Примечательно также, что участники трех групп не различались по базальному уровню 25(OH)D (*p*=0,600). Среди здоровых лиц дефицит 25(OH)D был выявлен у 71,4% обследованных, недостаточность – у 19,0%. У пациентов с ХБП С3 дефицит наблюдался у 52,2%, а недостаточность – у 39,1%. В группе пациентов с ХБП С4-5 частота дефицита составила 64,3%, а недостаточности – 28,6%.

Пациенты с ХБП стадий С3 и С4-С5 значимо не различались по длительности заболевания (*p*=0,477). Вместе с тем, распределение по категориям альбуминурии различалось: при ХБП С4-5 значительно чаще встречалась альбуминурия категории А3, что достигло статистической значимости (*p*=0,035). Основной причиной развития ХБП у абсолютного большинства пациентов являлся сахарный диабет.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Анализ базальных биохимических показателей, концентраций ПТГ, ФРФ-23, а также 25(OH)D и его метаболитов выявил ряд значимых различий между исследуемыми группами. Подробная характеристика указанных параметров представлена в таблице 2.

Исходное значение альбумин-скорректированного кальция было сопоставимо между группами (*p*=0,547). Концентрация фосфора была выше у пациентов с ХБП С4-5 по сравнению со здо-

Таблица 1 | Table 1

Исходная характеристика пациентов исследуемых групп
Baseline characteristics of patients in the study groups

Исследуемый параметр	Группа сравнения (n=21)	ХБП С3 (n=23)	ХБП С4-5 (n=14)	p
Пол (м), n (%)	8 (38,1)	8 (34,8)	9 (64,3)	0,180 ¹
Возраст, годы	57,7 [37,9; 63,0]	61,0 [54,5; 66,9]	63,5 [45,0; 67,0]	0,256 ²
ИМТ, кг/м ²	26,5 [22,8; 29,3]	27,8 [25,6; 30,2]	27,2 [24,8; 30,2]	0,474 ²
25(ОН)D, нг/мл (ПИ 30-100)	14,6 [10,9; 20,9]	18,8 [9,9; 23,8]	14,5 [8,6; 20,5]	0,600 ²
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83 [79; 94]	41 [36; 53]	24 [15; 26]	<0,001 ² <i>p₁₋₂<0,001</i> <i>p₁₋₃<0,001</i> <i>p₂₋₃=0,004</i>
Длительность заболевания, мес.	-	48 [21; 163]	42 [24; 110]	0,477 ³
Категория альбуминурии, n (%)	-	A1 – 8 (34,8), A2 – 6 (26,1), A3 – 9 (39,1)	A1 – 1 (7,1), A2 – 1 (7,1), A3 – 12 (85,7)	0,035 ⁴ <i>p_{A3}=0,006</i>
Наличие СД, n (%)	-	16 (70)	10 (71)	<i>p=1,000</i> ¹

1 – для расчета p-value использовался критерий χ^2 Пирсона.

2 – для расчета p-value использовался критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводился post-hoc анализ с использованием критерия Данна и поправки Бонферрони на множественные сравнения.

3 – для расчета p-value использовался критерий Манна-Уитни.

4 – для расчета p-value использовался точный критерий Фишера-Фримана-Холтена. При наличии статистической значимости выполнялись попарные сравнения пропорций по столбцам с использованием поправки Бенджамини-Хохберга на множественные сравнения.

Курсивом обозначены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия ($p < 0,050$).

1 – Pearson's χ^2 test was used to calculate p-values.

2 – The Kruskal-Wallis's test was used to calculate p-values. When statistically significant differences were identified, post hoc analysis was performed using Dunn's test with Bonferroni correction for multiple comparisons.

3 – The Mann-Whitney U test was used to calculate p-values.

4 – The Fisher-Freeman-Halton exact test was used to calculate p-values. When statistical significance was observed, pairwise comparisons of column proportions were performed using the Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons.

Parameters shown in italics indicate statistically significant differences ($p < 0,050$).

ровыми лицами ($p_{1-3}=0,019$). Несмотря на отсутствие достоверных различий между стадиями ХБП ($p_{2-3}=0,463$), выявлена направленная тенденция к нарастанию фосфора по мере прогрессирования заболевания ($p=0,006$).

Концентрация ПТГ была значимо выше у пациентов с ХБП С4-5 по сравнению с участниками группы сравнения ($p_{1-3}=0,001$). Различия между группой сравнения и пациентами с ХБП С3, а также между подгруппами ХБП статистической значимости не достигли ($p_{1-2}=0,185$; $p_{2-3}=0,161$). При этом была выявлена четкая тенденция к увеличению уровня ПТГ с прогрессированием ХБП ($p < 0,001$). У пациентов с ХБП С3 уровень ПТГ демонстрировал обратные корреляции с $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ ($r=-0,480$; (95% ДИ -0,736 – 0,023); $p=0,020$) и альбумин-скорректированным кальцием ($r=-0,471$; (95% ДИ -0,793 – -0,070); $p=0,023$). Концентрация ФРФ-23 зависела от степени нарушения фильтрационной функции почек: наибольшие значения зарегистрированы в группе ХБП С4-С5, статистически значимые различия зафиксированы как между группой сравнения и ХБП С4-5 ($p_{1-3}<0,001$), так и между подгруппами ХБП ($p_{2-3}=0,023$); кроме того, был подтвержден направленный рост ее уровня ($p < 0,001$).

Исходные концентрации свободного $25(\text{ОН})\text{D}$, общего $25(\text{ОН})\text{D}_3$, его 3-эпимера, а также VDBP не различались между исследуемыми группами ($p > 0,050$). Различий по перечисленным показате-

лям также не выявлено при анализе направленных трендов ($p > 0,050$).

Концентрация $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ была статистически значимо ниже у обеих групп пациентов с ХБП по сравнению с группой сравнения ($p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}=0,002$), при этом различий между стадиями ХБП не зафиксировано ($p_{2-3}=1,000$). Тем не менее, отмечена направленная тенденция к снижению уровня кальцитриола по мере прогрессирования заболевания ($p < 0,001$). Соотношение $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3/25(\text{ОН})\text{D}_3$ оказалось снижено у пациентов с ХБП относительно группы сравнения ($p_{1-2}=0,008$; $p_{1-3}=0,007$), а различий между подгруппами ХБП не было отмечено ($p_{2-3}=1,000$); но при этом также было подтверждено наличие тренда к снижению данного показателя ($p=0,001$).

Несмотря на снижение медианных значений $24,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ по мере прогрессирования ХБП, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,050$). Соотношение $24,25(\text{ОН})_2\text{D}_3/25(\text{ОН})\text{D}_3$ было ниже у пациентов с ХБП обеих групп по сравнению с группой сравнения ($p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}=0,001$), при этом различий между стадиями заболевания не отмечено ($p_{2-3}=1,000$). Снижению соотношения по мере прогрессирования ХБП соответствовал статистически подтвержденный тренд ($p < 0,001$).

Уровень 3-epi- $25(\text{ОН})\text{D}_3$ и соотношение 3-epi- $25(\text{ОН})\text{D}_3/25(\text{ОН})\text{D}_3$ были сопоставимы между

Таблица 2 | Table 2

Базальные уровни биохимических показателей, ПТГ и ФРФ-23, 25(OH)D и его метаболитов в изучаемых группах
Baseline levels of biochemical parameters, parathyroid hormone (PTH) and fibroblast growth factor-23 (FGF-23), 25(OH)D, and its metabolites in the study groups

Исследуемый параметр	Группа сравнения (n=21)	ХБП С3 (n=23)	ХБП С4-5 (n=14)	<i>p</i> ¹	<i>p</i> ²
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л (РИ 2,15-2,55)	2,31 [2,24; 2,35]	2,30 [2,29; 2,35]	2,27 [2,23; 2,37]	0,547	0,796
Фосфор, ммоль/л (РИ 0,74-1,52)	1,22 [1,06; 1,30]	1,30 [1,12; 1,44]	1,40 [1,22; 1,51]	0,023 <i>p</i> ₁₋₂ =0,381 <i>p</i> ₁₋₃ =0,019 <i>p</i> ₂₋₃ =0,463	0,006
ПТГ, пг/мл (РИ 15-65)	51,3 [40,6; 62,7]	70,9 [49,0; 105,9]	101,0 [91,7; 120,1]	0,002 <i>p</i> ₁₋₂ =0,185 <i>p</i> ₁₋₃ =0,001 <i>p</i> ₂₋₃ =0,161	<0,001
ФРФ-23, пмоль/л (РИ не определен)	0,73 [0,43; 1,07]	1,08 [0,61; 2,52]	3,22 [1,78; 4,51]	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ =0,215 <i>p</i> ₁₋₃ <0,001 <i>p</i> ₂₋₃ =0,023	<0,001
Св. 25(OH)D, пг/мл (РИ 2,4-35)	4,90 [3,99; 5,93]	4,61 [3,88; 5,80]	4,83 [4,10; 5,66]	0,966	0,989
VDBP, мкг/мл (РИ 176-623)	256 [221; 281]	248 [199; 274]	264 [206; 293]	0,668	0,863
25(OH)D ₃ , нг/мл (РИ ≥30)	13,7 [12,1; 20,3]	18,5 [9,3; 22,9]	19,3 [10,0; 27,9]	0,757	0,438
1,25(OH) ₂ D ₃ , пг/мл (РИ 25-66)	40,9 [34,3; 59,4]	25,0 [19,8; 29,1]	26,4 [13,8; 30,6]	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ <0,001 <i>p</i> ₁₋₃ =0,002 <i>p</i> ₂₋₃ =1,000	<0,001
24,25(OH) ₂ D ₃ , нг/мл (РИ 0,5-5,6)	0,81 [0,50; 1,32]	0,70 [0,25; 0,90]	0,50 [0,10; 1,04]	0,154	0,068
3-epi-25(OH)D ₃ , нг/мл (РИ не определен)	1,10 [0,79; 1,70]	1,00 [0,80; 1,75]	0,85 [0,80; 1,40]	0,854	0,777
1,25(OH) ₂ D ₃ /25(OH)D ₃ (РИ не определен)	3,31 [1,90; 4,09]	1,60 [0,94; 2,21]	1,45 [1,09; 2,26]	0,002 <i>p</i> ₁₋₂ =0,008 <i>p</i> ₁₋₃ =0,007 <i>p</i> ₂₋₃ =1,000	0,001
24,25(OH) ₂ D ₃ /25(OH)D ₃ (РИ 7-23)	0,06 [0,04; 0,08]	0,03 [0,01; 0,04]	0,03 [0,02; 0,04]	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ =0,006 <i>p</i> ₁₋₃ =0,001 <i>p</i> ₂₋₃ =1,000	<0,001
3-epi-25(OH)D ₃ /25(OH)D ₃ (РИ не определен)	0,08 [0,07; 0,10]	0,09 [0,06; 0,10]	0,07 [0,06; 0,11]	0,672	0,709

1 – для расчета *p*-value использовался критерий Краскела-Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводился post-hoc анализ с использованием критерия Данна и поправки Бонферрони на множественные сравнения.

2 – для расчета *p*-value использовался критерий Джонкхиера-Терпстры

Курсивом обозначены показатели, для которых выявлены статистически значимые различия (*p*<0,050)

1 – The Kruskal–Wallis's test was used to calculate *p*-values. When statistically significant differences were identified, post hoc analysis was performed using Dunn's test with Bonferroni correction for multiple comparisons.

2 – The Jonckheere–Terpstra test was used to calculate *p*-values.

Parameters shown in italics indicate statistically significant differences (*p*<0.050).

всеми исследуемыми группами (*p*=0,854 и *p*=0,672, соответственно), направленных изменений выявлено не было (*p*=0,777 и *p*=0,709, соответственно).

Анализ показателей после приема болюсной дозы колекальциферола внутри групп не выявил динамики уровней альбумин-скорректированного кальция, фосфора и VDBP во всех трех группах (*p*>0,050). Уровень ПТГ статистически значимо снизился только у пациентов с ХБП С3 (*p*=0,001). При этом концентрация ФРФ-23 уменьшилась в группе сравнения (*p*=0,013), но, напротив, увеличилась у пациентов с ХБП С4-5 (*p*=0,006). Во всех группах наблюдалось значимое повышение уровней 25(OH)D₃, свободного 25(OH)D, 3-epi-25(OH)D₃

и 24,25(OH)₂D₃ (*p*<0,050). При этом доля участников, достигших целевого уровня 25(OH)D₃ (≥30 нг/мл) после интервенции, значимо не различалась между группами (76,2%, 65,2% и 50,0% – для групп контроля, ХБП С3 и ХБП С4-5, соответственно; *p*=0,279).

Соотношение 24,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ в течение наблюдения оставалось стабильным во всех группах (*p*>0,050). При этом отношение 3-epi-25(OH)D₃/25(OH)D₃ увеличилось у пациентов с ХБП С3 и в группе сравнения (*p*<0,001), тогда как соотношение 1,25(OH)₂D₃/25(OH)D₃ снизилось во всех трех группах (*p*<0,050).

Примечательно, что после приема колекальциферола прирост уровня свободного 25(OH)D (Δ) был

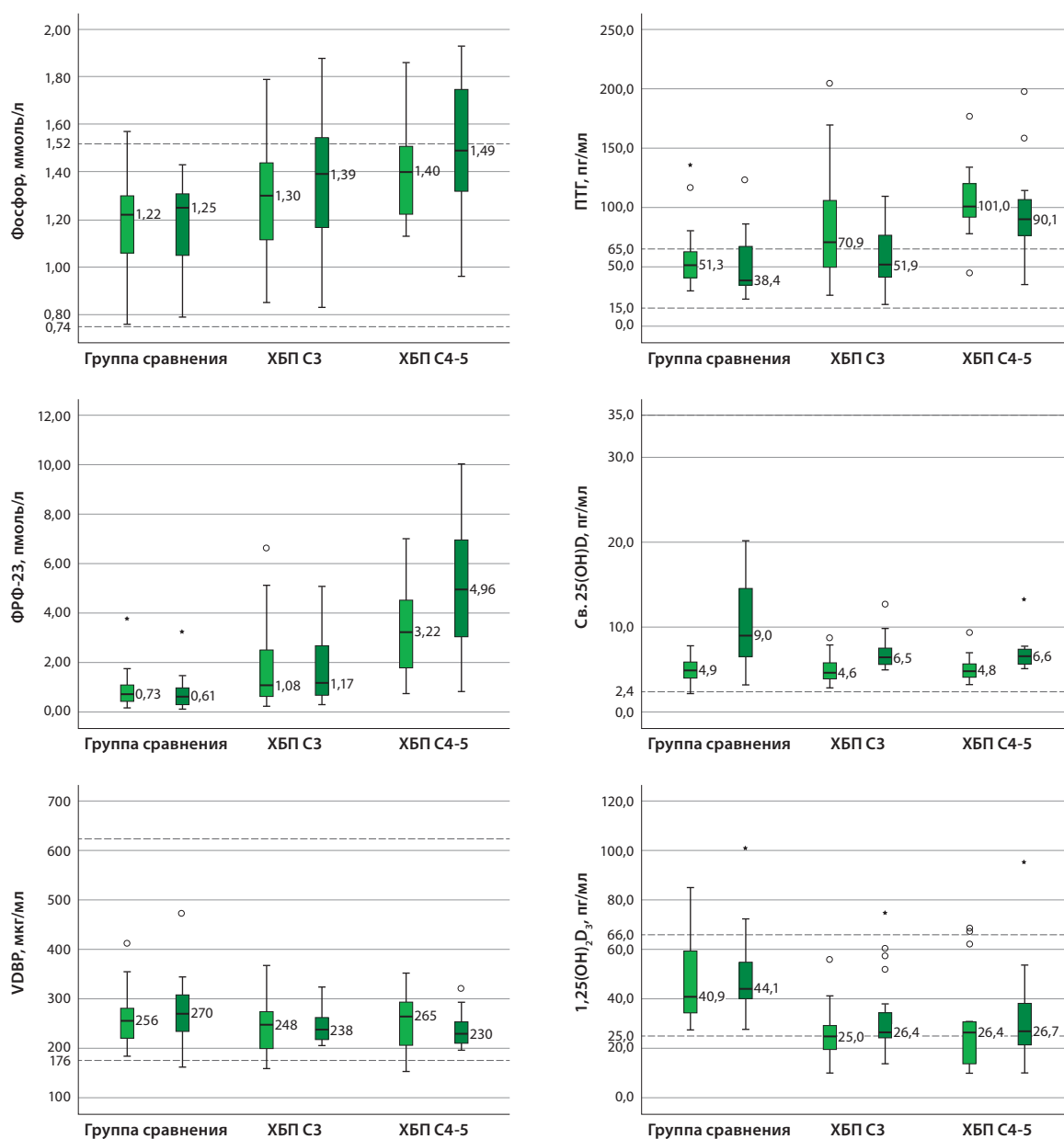


Рис. 1. Динамика концентраций фосфора, ПТГ, ФРФ-23, свободного 25(OH)D, VDBP, 1,25(OH)₂D₃ у пациентов в ходе исследования. На графиках представлены значения исследуемых показателей у участников трех групп: группы сравнения (n=21), пациентов с ХБП С3 (n=23) и ХБП С4-5 (n=14) на исходном этапе (день 1; светло-зеленые боксплоты) и на 7-й день после приема болюсной дозы колекальциферола (темно-зеленые боксплоты). Ящики отображают распределение значений: нижняя и верхняя границы соответствуют 1-му и 3-му квартилям, линия внутри – медиане. «Усы» ограничены значениями, не превышающими 1,5 интерквартильного размаха (IQR) от границ ящика. Значения, выходящие за эти пределы, отображены как отдельные точки: кружками – умеренные выбросы (1,5-3), звездочками – экстремальные значения (>3 IQR). Пунктирные горизонтальные линии обозначают референсные интервалы соответствующих лабораторных показателей. ПТГ – паратиреоидный гормон; ФРФ-23 – фактор роста фибробластов-23; св. 25(OH)D – свободный 25(OH)D; VDBP – витамин D-связывающий белок.

Fig. 1. Dynamics of serum phosphorus, parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor-23 (FGF-23), free 25(OH)D, vitamin D-binding protein (VDBP), and 1,25(OH)₂D₃ concentrations during the study.

The graphs show the values of the measured parameters in three groups: the control group (n=21), patients with CKD stage C3 (n=23), and CKD stages C4-5 (n=14) at baseline (Day 1; light-green boxplots) and on Day 7 after administration of a bolus dose of cholecalciferol (dark-green boxplots).

The boxes represent the distribution of values: the lower and upper bounds correspond to the first and third quartiles, and the line inside the box indicates the median. Whiskers extend to values within 1.5 interquartile ranges (IQRs) from the box boundaries. Values outside these limits are shown as individual points: circles indicate moderate outliers (1.5-3 IQR), and asterisks indicate extreme outliers (>3 IQR).

Dashed horizontal lines indicate the reference ranges for the respective laboratory parameters.

Abbreviations: PTH – parathyroid hormone; FGF-23 – fibroblast growth factor-23; free 25(OH)D – free 25-hydroxyvitamin D; VDBP – vitamin D-binding protein.

ниже у пациентов с ХБП стадий С3 ($p=0,036$) и С4-5 ($p=0,028$) по сравнению со здоровыми участниками, при этом различий между двумя подгруппами ХБП не наблюдалось ($p=1,000$). В то же время, прирост общего $25(\text{ОН})\text{D}_3$ (Δ) между группами статистически значимо не различался ($p=0,133$). Динамика отдельных лабораторных показателей у пациентов исследуемых групп отражена на рисунке 1.

После приема препарата статистически значимых различий по уровню альбумин-скорректированного кальция между группами не наблюдалось ($p=0,317$). В то же время, выявлены достоверные отличия по уровню фосфора между группой сравнения и пациентами с ХБП С3 (1,25 [1,05; 1,32] против 1,39 [1,15; 1,58], соответственно; $p_{1-2}=0,041$), которые отсутствовали до интервенции.

Различия по уровню ПТГ между группой сравнения и пациентами с ХБП С3 по-прежнему оставались незначимыми ($p_{1-2}=1,000$), в то время как различия между ХБП С3 и С4-5 достигли статистической значимости ($p_{2-3}=0,005$). В отношении ФРФ-23 межгрупповые различия сохранялись и после вмешательства, причем значение p_{2-3} снизилось до 0,004.

Также были обнаружены статистически значимые различия по уровню свободного $25(\text{ОН})\text{D}$ после приема лекарственного препарата между группами, за счет отличий между группой сравнения и ХБП С3 (9,0 [6,5; 14,9] против 6,5 [5,6; 7,9], соответственно; $p_{1-2}=0,029$), чего не наблюдалось исходно. По $25(\text{ОН})\text{D}_3$, $3\text{-ери-}25(\text{ОН})\text{D}_3$ и VDBP , как и ранее, различий не было ($p>0,050$).

Различия по $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ сохранялись прежними, а по $24,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ стали более выраженными – после приема колекальциферола уровень данного метаболита оказался статистически значимо ниже у пациентов с ХБП по сравнению с участниками группы сравнения ($p<0,001$ для p_{1-2} и p_{1-3}).

Обсуждение

Сравнительный анализ исходных характеристик показал, что пациенты всех трех групп были сопоставимы по основным демографическим и антропометрическим показателям, а также исходному уровню $25(\text{ОН})\text{D}$, что обеспечивает корректность дальнейших интерпретаций и минимизирует влияние этих факторов на полученные результаты. Показатели возраста, пола и индекса массы тела соответствовали данным крупных когортных исследований [14, 15], что отражает типичность клинического профиля включенных пациентов. В то же время, особенностью выборки является преобладание пациентов с сахарным диабетом, что может ограничивать обобщаемость результатов. Отсутствие различий по длительности заболевания между пациентами с ХБП также указывает на то, что выявленные лабораторные изменения отражают прежде всего стадию за-

болевания и связанные с ней патофизиологические механизмы.

Полученные нами результаты показывают, что на предиализных стадиях ХБП наблюдается направленный тренд на повышение фосфора в сыворотке крови при сохранении стабильных значений альбумин-скорректированного кальция, что свидетельствует о более раннем нарушении фосфорного гомеостаза в патогенезе МКН-ХБП.

Ожидаемо, по мере прогрессирования заболевания отмечается постепенное увеличение концентраций ФРФ-23 и ПТГ, наиболее выраженное на поздних стадиях, характеризующихся грубыми нарушениями кальций-фосфорного обмена и развитием костных изменений [16, 17]. Важно отметить, что хотя наше исследование не позволяет установить четкую последовательность изменений, согласно данным литературы, повышение уровня ФРФ-23 может предшествовать развитию гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза, в связи с чем именно ФРФ-23 предлагают рассматривать как один из наиболее чувствительных ранних маркеров МКН-ХБП [18, 19].

В большинстве исследований показано, что распространенность дефицита витамина D среди пациентов с ХБП выше, чем в общей популяции, и увеличивается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации [20-22]. Часто снижение уровня $25(\text{ОН})\text{D}$ связывают с его потерей в комплексе с VDBP вследствие характерной для пациентов протенурии [23]. В рамках нашей работы исходная концентрация $25(\text{ОН})\text{D}$ и свободного витамина D оказалась сопоставимой во всех группах. Учитывая, что ни один из участников не получал витамин D в виде лекарственной терапии, можно предположить, что в условиях значимого дефицита $25(\text{ОН})\text{D}$ его уровень преимущественно определяется экзогенными факторами – такими как питание, инсоляция и образ жизни – и в меньшей степени стадией снижения фильтрационной функции почек и категорией альбуминурии. В связи с этим в рамках настоящего исследования ХБП не рассматривается как самостоятельный фактор риска дефицита/недостаточности витамина D.

Снижение концентрации кальцитриола, как одного из ключевых регуляторов кальций-фосфорного обмена, традиционно рассматривается в качестве раннего события в патогенезе МКН-ХБП [24]. Примечательно, что в нашем исследовании более низкие уровни кальцитриола были выявлены у пациентов с ХБП по сравнению с группой сравнения, в то время как концентрации $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3$ и соотношение $1,25(\text{ОН})_2\text{D}_3/25(\text{ОН})\text{D}_3$ оказались сопоставимыми между стадиями С3 и С4-С5. Описанный характер изменений может свидетельствовать о том, что снижение активации витамина D в почках происходит на ранних этапах заболевания и в дальнейшем прогрессирует менее выраженно,

что может объясняться сохранением экстраренальной продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [25, 26].

Согласно классической концепции, повышение продукции ФРФ-23 при ХБП должно приводить к активации 24-гидроксилазы и, как следствие, к увеличению концентрации $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Однако данные некоторых клинических и экспериментальных исследований не подтверждают данную гипотезу, что позволяет предполагать снижение инактивации витамина D на фоне прогрессирования заболевания [27-29]. И хотя мы не выявили статистически значимых различий в абсолютных значениях $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ между исследуемыми группами, соотношение $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ демонстрировало отчетливую тенденцию к снижению по мере прогрессирования ХБП, что указывает на замедление процесса инактивации витамина D. Это наблюдение представляет клинический интерес, поскольку VMR в настоящее время рассматривается как потенциальный биомаркер клиренса $25(\text{OH})\text{D}_3$ [30]. По данным ряда исследований, VMR может более точно отражать функциональный статус метаболизма витамина D, чем абсолютные концентрации отдельных метаболитов [4, 5]. Кроме того, снижение инактивации витамина D может также объяснять отсутствие разницы в концентрации кальцитриола между стадиями заболевания, что все же не исключает прогрессирующее снижение активации витамина D, учитывая наличие направленного тренда в соответствующем соотношении.

Учитывая наличие описанных нарушений метаболизма витамина D, коррекция дефицита или недостаточности витамина D в рамках комплексного ведения МХН-ХБП представляет собой клинически значимую, но методологически сложную задачу. Назначение нативных форм витамина D, включая болюсные схемы, приводит к увеличению концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$, однако на фоне измененной активности ферментов, участвующих в активации и инактивации витамина D при ХБП, метаболический ответ может отличаться от такового у лиц без нарушения функции почек.

По результатам нашего исследования прием болюсной дозы колекальциферола не сопровождался достоверными изменениями уровней кальция и фосфора. Однако появление статистически значимых различий по фосфору между участниками без ХБП и пациентами с ХБП С3 после интервенции указывает на имеющееся нарушение фосфорного гомеостаза, что имеет значимость, учитывая центральную роль гиперфосфатемии в патогенезе МХН-ХБП.

Значимое снижение уровня ПТГ после приема колекальциферола у пациентов с ХБП стадии С3, а также выявленные ассоциации ПТГ с параметрами минерального обмена могут отражать относительную сохранность регуляторных механизмов на ранних стадиях заболевания. При этом обратная

корреляция ПТГ с альбумин-скорректированным кальцием носила устойчивый характер, поскольку 95% ДИ не включал нулевое значение. Вместе с тем, связь ПТГ с $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ следует интерпретировать с осторожностью, так как соответствующий 95% ДИ был широким и включал 0, что указывает на ограниченную устойчивость оценки и необходимость дальнейшего подтверждения в исследованиях с большим объемом выборки.

Снижение уровня ПТГ при отсутствии повышения кальцитриола и альбумин-скорректированного кальция может быть обусловлено в том числе действием свободного $25(\text{OH})\text{D}_3$, что согласуется с результатами ранее опубликованных работ [31].

ФРФ-23 рассматривается как важный маркер неблагоприятного прогноза, ассоциированный с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности, особенно в контексте хронической болезни почек [32]. Согласно данным метаанализа когортных исследований, повышенная концентрация ФРФ-23 ассоциирована с увеличением риска инфаркта миокарда и инсульта примерно на 30%, сердечно-сосудистой смертности – на 40%, а также риска сердечной недостаточности – на 50% [33]. В нашем исследовании была выявлена разнонаправленная динамика концентрации ФРФ-23 после однократного приема болюсной дозы колекальциферола: его уровень статистически значимо снизился у здоровых участников, но увеличился у пациентов с ХБП стадий С4-С5. Эти результаты частично расходятся с данными ряда метаанализов, согласно которым суммарный эффект витамина D на концентрацию ФРФ-23 статистически незначим [34, 35]. Однако при более детальном анализе результатов одного из них были выявлены статистически значимое повышение уровня ФРФ-23 в отдельных подгруппах: в частности, в исследованиях с короткой продолжительностью вмешательства, у лиц с повышенным ИМТ, при одновременном применении фосфатсвязывающих препаратов, а также при включении пациентов с ХБП [35]. Вместе с тем в другом метаанализе повышение уровня ФРФ-23 отмечалось при применении активных форм витамина D или дозировок свыше 2000 МЕ/сут, особенно у пациентов с терминальной стадией почечной или сердечной недостаточности [36]. Таким образом, можно предположить, что реакция ФРФ-23 на прием витамина D зависит от дозы, формы препарата, длительности вмешательства и стадии заболевания. А само влияние витамина D на концентрацию ФРФ-23 может реализовываться через несколько патофизиологических механизмов, включая регуляцию экспрессии гена ФРФ-23, изменения фосфатного гомеостаза и почечной экскреции фосфатов, а также взаимодействие в рамках оси «околощитовидные железы – почки». В условиях прогрессирования ХБП данные регуляторные контуры могут приобретать большую клиническую значимость вследствие снижения фосфату-

рической способности почек и нарушения обратных связей в системе «витамин D – ПТГ – ФРФ-23» [35].

Ожидаемо уровни $25(\text{OH})\text{D}_3$, $3\text{-eri-}25(\text{OH})\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ во всех трех группах увеличились, при этом уровень $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не изменился. Примечательно, что результаты ряда опубликованных мета-анализов говорят об увеличении уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у здоровых пациентов на фоне дополнительного приема колекальциферола [37, 38].

Важно отметить, что в большинстве исследований, касающихся оценки как уровня ФРФ-23, так и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, использовались пролонгированные схемы терапии с более низкими разовыми дозами, что ограничивает возможности их прямого сопоставления с нашими результатами.

Одной из значимых находок настоящего исследования стало то, что прирост уровня свободного $25(\text{OH})\text{D}$ после приема колекальциферола был ниже у пациентов с ХБП по сравнению с участниками без ХБП, при отсутствии различий между подгруппами с нарушенной функцией почек. Насколько нам известно, в доступной литературе отсутствуют исследования, оценивающие динамику свободного $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов с ХБП в ответ на терапию. Единственное опубликованное исследование, посвященное данному вопросу, было проведено у здоровых добровольцев и показало пропорциональный прирост как общего, так и свободного витамина D [39]. При этом в ряде работ, посвященных пациентам с ХБП, описано преимущественно снижение базальных уровней свободного $25(\text{OH})\text{D}$ по сравнению с общей популяцией [40, 41].

Известно, что концентрация свободного $25(\text{OH})\text{D}$ определяется уровнем транспортных белков – VDBP и альбумина, их аффинностью к витамину D, а также состоянием метаболических и экскреторных систем [42, 43]. В рамках настоящего исследования концентрация VDBP исходно и через 7 дней после болюсного приема колекальциферола оставалась сопоставимой между группами, что позволяет предположить, что выявленная несогласованность между приростом общего и свободного $25(\text{OH})\text{D}$ у пациентов с ХБП обусловлена не столько изменением уровня VDBP вследствие потерь белка с мочой, сколько нарушениями механизмов транспорта и связывания витамина D, обусловленные изменением структуры или функциональной активности связывающих белков, а также влиянием уремических токсинов на их связывающую способность.

Предполагается, что именно свободная фракция витамина D считается биологически активной формой, обеспечивающей реализацию его физиологических эффектов [42], это может указывать на снижение фактической эффективности терапии при достижении общепопуляционного целевого уровня $25(\text{OH})\text{D}$.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Небольшой объем выборки снижает статистическую мощность и обобщаемость выводов, а анализ пациентов с ХБП С3 без разделения на подстадии 3а и 3б мог нивелировать возможные различия внутри данной группы. Высокая доля пациентов с сахарным диабетом в обеих группах ХБП является особенностью выборки и ограничивает экстраполяцию результатов на общую популяцию пациентов с предиализными стадиями ХБП. Оценка кальциевого статуса проводилась только по альбумин-скорректированному кальцию без прямого измерения ионизированного кальция. Кроме того, часть показателей (включая метаболиты витамина D) определялась специализированными методами, а короткий период наблюдения не позволяет оценить долгосрочные эффекты терапии колекальциферолом.

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают, что по мере прогрессирования хронической болезни почек наблюдается последовательное нарушение регуляции кальций-фосфорного обмена и метаболизма витамина D, что проявляется постепенным и направленным нарастанием отклонений лабораторных показателей.

На ранних стадиях заболевания сохраняются физиологические взаимосвязи между уровнями ПТГ, кальция и кальцитриола, а также выявляется снижение ПТГ в ответ на прием болюсной дозы колекальциферола, что отражает относительно сохраненную чувствительность регуляторных механизмов. По мере прогрессирования заболевания эти взаимосвязи становятся менее выраженными или полностью утрачиваются.

Примечательно, что у пациентов с ХБП на всех стадиях выявлено как снижение активации, так угнетение инактивации витамина D, второе может отражать компенсаторные адаптационные механизмы на фоне прогрессирования заболевания.

Повышение уровня ФРФ-23 у пациентов с ХБП после приема болюсной дозы колекальциферола приобретает особую значимость с учётом его прогностической ценности как маркера повышенного риска сердечно-сосудистой и общей смертности.

Сниженный прирост свободного $25(\text{OH})\text{D}$ после приема препарата у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми участниками ставит под сомнение эффективность терапии, ориентированной на достижение общепопуляционного целевого уровня $25(\text{OH})\text{D}$.

Выявленные особенности подчеркивают необходимость комплексной оценки не только общего, но и свободного $25(\text{OH})\text{D}$, а также ключевых регуляторов кальций-фосфорного обмена. Это может

повысить точность стратификации риска и индивидуализации назначения препаратов витамина D у пациентов с хронической болезнью почек.

Для оценки клинического значения описанных изменений, оценки эффективности и безопасно-

сти назначения болюсных доз колекальциферола, а также оптимизации подходов к коррекции дефицита или недостаточности витамина D в данной популяции требуется проведение дальнейших исследований.

Источник финансирования:

Государственное задание № НИОКТР 124020700097-8 при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding source:

No. 124020700097-8 (Research, Development and Technological Works, R&D), supported by the Ministry of Health of the Russian Federation.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

АСБ – сбор данных, статистический анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи. ЛЯР – разработка концепции и дизайна исследования, руководство ходом исследования, критический анализ и редактирование текста рукописи. АЮЖ – разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор данных, статистический анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи. ВАИ – лабораторный анализ, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи. МВО – лабораторный анализ, участие в интерпретации данных, редактирование текста рукописи. ГСК – лабораторный анализ, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи. АИС – лабораторный анализ, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи. НРТ – сбор данных, редактирование текста рукописи. ВЕВ – сбор данных, участие в интерпретации данных, редактирование текста рукописи. ОНК – методологическое и клиническое консультирование, участие в интерпретации результатов, редактирование текста рукописи. ЕАП – консультирование по вопросам статистики и методологии, редактирование текста рукописи. ЖЕБ – научное руководство, критический анализ и редактирование текста рукописи. НГМ – общее научное руководство и координация исследования, критический анализ и редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

ASB – data collection, statistical analysis and data interpretation, drafting of the manuscript. LYR – development of the study concept and design, supervision of the study, critical review and editing of the manuscript. AYZh – development of the overall study concept and design, data collection, statistical analysis and data interpretation, editing of the manuscript. VAI – laboratory analysis, data analysis and interpretation, editing of the manuscript. MVO – laboratory analysis, participation in data interpretation, editing of the manuscript. GSK – laboratory analysis, interpretation of results, editing of the manuscript. AIS – laboratory analysis, interpretation of results, editing of the manuscript. NPT – data collection, editing of the manuscript. VEV – data collection, participation in data interpretation, editing of the manuscript. ONK – methodological and clinical consultation, participation in interpretation of results, editing of the manuscript. EAP – consultation on statistical and methodological issues, editing of the manuscript. ZhEB – scientific supervision, critical review and editing of the manuscript. NGM – overall scientific supervision and study coordination, critical review and editing of the manuscript.

Работа выполнена с использованием материалов Уникальной научной установки «Коллекция биологического материала пациентов с эндокринными патологиями» ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России (Москва, Россия).

The work was carried out using the materials of the Unique Scientific Facility "Collection of Biological Material from Patients with Endocrine Pathologies" of the Endocrinology Research Center (Moscow, Russia).

Информация об авторах:

Бондаренко Аксения Сергеевна – аспирант отделения остеопороза и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>, e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения остеопороза и остеопатий ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>, e-mail: Irozhinskaya@gmail.com

Жуков Артём Юрьевич – канд. мед. наук, руководитель МАСЦ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-2729-9386>, e-mail: zhukovartem@yahoo.com

Иоутси Виталий Алексеевич – канд. хим. наук, заведующий лабораторией метаболомных и протеомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>, e-mail: ioutsi.vitalij@endocrincentr.ru

Овчаров Максим Викторович – канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории метаболомных и протеомных исследований ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-7879-2034>, e-mail: ovcharov.maksim@endocrincentr.ru

Колесникова Галина Сергеевна – д-р биол. наук, главный научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-8698-0681>, e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Слепцова Арина Игоревна – научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0009-0005-3273-6930>, e-mail: sleptsova.arina@endocrincentr.ru

Трубицына Наталья Петровна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>, e-mail: trubicina@mail.ru

Виноградов Владимир Евгеньевич – врач-нефролог, зав. консультативно-диагностическим нефрологическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ больница № 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-2499-4770>, e-mail: nephrocentr52@mail.ru

Котенко Олег Николаевич – д-р мед. наук, главный внештатный специалист нефролог ДЗМ, руководитель Научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «МКНИЦ больница № 52 ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии, Директор Института высшего и дополнительного профессионального образования ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>, e-mail: kpigarova@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением остеопороза и остеопатии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>, e-mail: jannabelaya@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>, e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

Author's information:

Axenia S. Bondarenko, <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>, e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com

Liudmila Ya. Rozhinskaya, <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>, e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

Artem Yu. Zhukov, <https://orcid.org/0000-0002-2729-9386>, e-mail: zhukovartem@yahoo.com

Vitaliy A. Ioutsi, <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>, e-mail: ioutsi.vitalij@endocrincentr.ru

Maksim V. Ovcharov, <https://orcid.org/0000-0001-7879-2034>, e-mail: ovcharov.maksim@endocrincentr.ru

Galina S. Kolesnikova, <https://orcid.org/0000-0002-8698-0681>, e-mail: Kolesnikova.Galina@endocrincentr.ru

Arina I. Sleptsova, <https://orcid.org/0009-0005-3273-6930>, e-mail: sleptsova.arina@endocrincentr.ru

Natalia P. Trubitsyna, <https://orcid.org/0000-0003-3838-8285>, e-mail: trubicina@mail.ru

Vladimir E. Vinogradov, <https://orcid.org/0000-0002-2499-4770>, e-mail: nephrocentr52@mail.ru

Oleg N. Kotenko, <https://orcid.org/0000-0001-8264-7374>, e-mail: olkotenko@yandex.ru

Ekaterina A. Pigarova, <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>, e-mail: kpigarova@gmail.com

Zhanna E. Belaya, <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>, e-mail: jannabelaya@gmail.com

Natalia G. Mokrysheva, <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>, e-mail: parathyroid.enc@gmail.com

Список литературы

1. *Bilezikian J, Walker M, Binkley N, et al.* Hormones and Disorders of Mineral Metabolism In: Williams textbook of endocrinology. 15th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 1171-1226.
2. *Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Vergala J, et al.* Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(4):410-422. DOI:10.1007/s00223-020-00777-1
3. *Бондаренко А.С., Рожинская А.Я., Жуков А.Ю. и др.* Особенности метаболизма витамина D и регуляции кальций-фосфорного обмена у пациентов с хронической болезнью почек. Остеопороз и остеопатии. 2025;28(1):28-37. [Bondarenko A.S., Rozhinskaya L.Ya., Zhukov A.Yu. et al. Vitamin D metabolism and regulation of calciumphosphorus homeostasis in patients with chronic kidney disease. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2025;28(1):28-37] DOI: 10.14341/osteol3197
4. *Ladang A, Gendebien AS, Kovacs S, et al.* Investigation of the Vitamin D Metabolite Ratio (VMR) as a Marker of Functional Vitamin D Deficiency: Findings from the SarcoPhAge Cohort. *Nutrients.* 2024;16(19):3224. DOI:10.3390/nu16193224
5. *Ahmed LHM, Butler AE, Dargham SR, et al.* Vitamin D3 metabolite ratio as an indicator of vitamin D status and its association with diabetes complications. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):161. DOI:10.1186/s12902-020-00641-1
6. *Takamura N, Maruyama T, Otagiri M.* Effects of uremic toxins and fatty acids on serum protein binding of furosemide: possible mechanism of the binding defect in uremia. *Clin Chem.* 1997;43(12):2274-2280.
7. *Cunha RS da, Azevedo CAB, Falconi CA, et al.* The Interplay between Uremic Toxins and Albumin, Membrane Transporters and Drug Interaction. *Toxins (Basel).* 2022;14(3):177. DOI:10.3390/toxins14030177
8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хроническая болезнь почек». 2024. Текст: электронный. Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3. Дата обращения: 10 октября 2025. [Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii "Khronicheskaya bolezn' pochek". 2024. Tekst: elektronnyy. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsiy: sayt. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/469_3. Accessed October 10, 2025] (in Russian)
9. Клинические рекомендации Российской Ассоциации

Эндокринологов «Дефицит витамина D». 2021. Текст: электронный. Доступно по ссылке: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/d_2021.pdf. Дата обращения: 19 января 2026. [Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy assotsiatsii endokrinologov "Defitsit vitamina D". 2021. Tekst: elektronnyy. Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/d_2021.pdf. Accessed January 19, 2026] (in Russian)

10. *Usoltseva L, Ioutsi V, Panov Y, et al.* Serum Vitamin D Metabolites by HPLC-MS/MS Combined with Differential Ion Mobility Spectrometry: Aspects of Sample Preparation without Derivatization. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8111. DOI:10.3390/ijms24098111

11. *Povaliaeva A, Pigarova E, Zbukov A, et al.* Evaluation of Vitamin D Metabolism in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus in the Setting of Cholecalciferol Treatment. *Nutrients.* 2020;12(12):3873. DOI:10.3390/nu12123873

12. *Tang JCY, Nicholls H, Picc I, et al.* Reference intervals for serum 24,25-dihydroxyvitamin D and the ratio with 25-hydroxyvitamin D established using a newly developed LC-MS/MS method. *J Nutr Biochem.* 2017;46:21-29. DOI:10.1016/j.jnutbio.2017.04.005

13. *Dirks NF, Martens F, Vanderschueren D, et al.* Determination of human reference values for serum total 1,25-dihydroxyvitamin D using an extensively validated 2D ID-UPLC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:127-133. DOI:10.1016/j.jsbmb.2015.12.003

14. *Lash JP, Go AS, Appel LJ, et al.* Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4(8):1302-1311. DOI:10.2215/CJN.00070109

15. *Pollock C, Carrero JJ, Kanda E, et al.* Baseline Characteristics of the DISCOVER CKD Prospective Cohort. *Adv Ther.* 2025;42(3):1393-1418. DOI:10.1007/s12325-024-03028-z

16. *Belaya Z, Przhivalkovskaya E, Mamedova E, et al.* Bone Health ECHO Case Report: High Bone Mass in a Patient with Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Densitometry.* 2025;28(1):101554. DOI:10.1016/j.jocd.2024.101554

17. *Belaya Z, Gronskaja S, Golounina O, et al.* Bone Health ECHO Case Report: Rare Cases of Hypophosphatemia and Low-Traumatic Fractures in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Densitometry.* 2025;28(1):101552. DOI:10.1016/j.jocd.2024.101552

18. *Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370-1378. DOI:10.1038/ki.2011.47

19. *Kurpas A, Supel K, Idzikowska K, Zielińska M.* FGF23: A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease. *Dis Markers.* 2021;2021:1-12. DOI:10.1155/2021/8821292

20. *Kim SM, Choi HJ, Lee JP, et al.* Prevalence of Vitamin D Deficiency and Effects of Supplementation With Cholecalciferol in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition.* 2014;24(1):20-25. DOI:10.1053/j.jrn.2013.07.003

21. *Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I.* Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Over-

view of Guidelines. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(2):157-178. DOI:10.1007/s00223-021-00844-1

22. *Aggarwal HK, Jain D, Mittal A et al.* The prevalence of vitamin D deficiency in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Medical Studies.* 2015;2:75-81. DOI:10.5114/ms.2015.52904

23. *Banerjee S, Basu S, Akhtar S et al.* Free vitamin D levels in steroid-sensitive nephrotic syndrome and healthy controls. *Pediatric Nephrology.* 2020;35(3):447-454. DOI:10.1007/s00467-019-04433-1

24. *Dusso A, González EA, Martín KJ.* Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):647-655. DOI:10.1016/j.beem.2011.05.005

25. *Jørgensen HS, de Zeeuw D, Billen J, et al.* Vitamin D Metabolites Before and After Kidney Transplantation in Patients Who Are Anephric. *American Journal of Kidney Diseases.* 2024;84(4):427-436.e1. DOI:10.1053/j.ajkd.2024.03.025

26. *Zebnder D, Bland R, Williams MC, et al.* Extrarenal Expression of 25-Hydroxyvitamin D 3-1 α -Hydroxylase 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):888-894. DOI:10.1210/jcem.86.2.7220

27. *Dai B, David V, Alshayeb HM, et al.* Assessment of 24,25(OH)₂D levels does not support FGF23-mediated catabolism of vitamin D metabolites. *Kidney Int.* 2012;82(10):1061-1070. DOI:10.1038/ki.2012.222

28. *de Boer IH, Sachs MC, Chonchol M, et al.* Estimated GFR and Circulating 24,25-Dihydroxyvitamin D₃ Concentration: A Participant-Level Analysis of 5 Cohort Studies and Clinical Trials. *American Journal of Kidney Diseases.* 2014;64(2):187-197. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.02.015

29. *Dusso AS, Rodríguez M.* Enhanced induction of Cyp24a1 by FGF23 but low serum 24,25-dihydroxyvitamin D in CKD: implications for therapy. *Kidney Int.* 2012;82(10):1046-1049. DOI:10.1038/ki.2012.273

30. *Hsu S, Zelnick LR, Lin YS, et al.* Validation of the 24,25-dihydroxyvitamin D₃ to 25-hydroxyvitamin D₃ ratio as a biomarker of 25-hydroxyvitamin D₃ clearance. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2022;217:106047. DOI:10.1016/j.jsbmb.2021.106047

31. *Shieh A, Ma C, Chum RF, et al.* Associations Between Change in Total and Free 25-Hydroxyvitamin D With 24,25-Dihydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3368-3375. DOI:10.1210/jc.2018-00515

32. *Liu M, Xia P, Tan Z, et al.* Fibroblast growth factor-23 and the risk of cardiovascular diseases and mortality in the general population: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. DOI:10.3389/fcvm.2022.989574

33. *Karimi E, Bitarafan S, Mousavi SM, et al.* The effect of vitamin D supplementation on fibroblast growth factor-23 in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research.* 2021;35(10):5339-5351. DOI:10.1002/ptr.7139

34. *Meshkini F, Soltani S, Clarke CCT, et al.* The effect of vitamin D supplementation on serum levels of fibroblast growth factor-23: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2022;215:106012. DOI:10.1016/j.jsbmb.2021.106012

35. *Meshkini F, Soltani S, Clarke CCT, et al.* The effect of vitamin D supplementation on serum levels of fibroblast growth factor-23: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2022;215:106012.

DOI:10.1016/j.jsbmb.2021.106012

36. *Zittermann A, Berthold HK, Pilz S.* The effect of vitamin D on fibroblast growth factor 23: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(6):980-987. DOI:10.1038/s41430-020-00725-0

37. *Zittermann A, Ernst JB, Birschmann I, Dittrich M.* Effect of Vitamin D or Activated Vitamin D on Circulating 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Chem.* 2015;61(12):1484-1494. DOI:10.1373/clinchem.2015.244913

38. *Khodadadiyan A, Rahmanian M, Shekouh D, et al.* Evaluating the effect of vitamin D supplementation on serum levels of 25-hydroxy vitamin D, 1,25-dihydroxy vitamin D, parathyroid hormone and renin-angiotensin-aldosterone system: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *BMC Nutr.* 2023;9(1):132. DOI:10.1186/s40795-023-00786-x

39. *Bowles SD, Jacques R, Hill TR et al.* Effects of High Dose Bolus Cholecalciferol on Free Vitamin D Metabolites, Bone Turnover Markers and Physical Function. *Nutrients.* 2024;16(17):2888. DOI:10.3390/nu16172888

40. *Ishimine N, Wu S, Ota R, et al.* Development of free 25-hydroxyvitamin D3 assay method using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biosci Rep.* 2022;42(10). DOI:10.1042/BSR20221326

41. *Priyadarshini G, Parameswaran S, Saboo J et al.* The vitamin D spectrum: insights into 25(OH)D and VDBP in chronic kidney disease and post-transplant. *Sci Rep.* 2025;15(1):18395. DOI:10.1038/s41598-025-03035-2

42. *Bikle DD.* The Free Hormone Hypothesis: When, Why, and How to Measure the Free Hormone Levels to Assess Vitamin D, Thyroid, Sex Hormone, and Cortisol Status. *JBMR Plus.* 2021;5(1). DOI:10.1002/jbm4.10418

Дата получения статьи: 27.10.2025

Дата принятия к печати: 31.01.2026

Submitted: 27.10.2025

Accepted: 31.01.2026

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-1-61-72

Связь предшествующей терапии цинакальцетом с течением синдрома голодной кости у пациентов, оперированных по поводу вторичного гиперпаратиреоза

Е.В. Паршина¹, А.Д. Толкач¹, К.Ю. Новокшенов¹, Р.А. Черников¹, А.Ю. Земченков²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 190020, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154, Российская федерация

² СПбГБУЗ «Городская Мариинская больница», 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, Российская федерация

Для цитирования: Паршина Е.В., Толкач А.Д., Новокшенов К.Ю. и соавт. Связь предшествующей терапии цинакальцетом с течением синдрома голодной кости у пациентов, оперированных по поводу вторичного гиперпаратиреоза. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):61-72. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-61-72

The relationship between prior cinacalcet therapy and the course of hungry bone syndrome in patients who underwent surgery for secondary hyperparathyroidism

E.V. Parshina¹, A.D. Tolkach¹, K.Yu. Novokshonov¹, R.A. Chernikov¹, A.Y. Zemchenkov²

¹ Saint Petersburg State University; 154, Fontanka River Embankment, St Petersburg, 190020, Russian Federation

² City Mariinsky Hospital, 56, Liteiny pr., St Petersburg 191014, Russian Federation

For citation: Parshina E.V., Tolkach A.D., Novokshonov K.Yu. et al. The relationship between prior cinacalcet therapy and the course of hungry bone syndrome in patients who underwent surgery for secondary hyperparathyroidism. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):61-72. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-61-72

Резюме

Введение. Гипокальциемия, в том числе, в рамках синдрома голодной кости (СГК) после паратиреоидэктомии (ПТЭ) негативно связана с исходами лечения, но меры по его предотвращению часто недостаточны. Мы предприняли попытку оценить, может ли предоперационное применение цинакальцета помочь предотвратить тяжелую гипокальциемию.

Методы. В ретроспективное одноцентровое исследование за 2011-2019 гг. были включены 713 пациентов. Первичная конечная точка исследования – развитие гипокальциемии менее 0,9 ммоль/л на 2-й или 3-й день после ПТЭ. Вторичными конечными точками были потребность в внутривенном введении препаратов кальция и продолжительность пребывания в стационаре (≤ 7 дней или более 7 дней).

Результаты. Уровень паратгормона (ПТГ) до операции составил 1247 [910-1871 пг/л], общего кальция в сыворотке крови – 2,47 (0,22) ммоль/л, ионизированного кальция (Ca_i) – 1,23 (0,13) ммоль/л, щелочной фосфатазы – 188 МЕ/л [128-491]. СГК был выявлен у 422 (68,4% [95%ДИ: 64,6; 71,9]) с медианой минимального уровня Ca_i на вторые-третьи сутки после операции 0,73 [0,64-0,82] vs. 1,02 (0,95-1,12) у пациентов без признаков СГК ($p < 0,001$). ROC-анализ при выявлении СГК по уровню

Адрес для переписки: Паршина Екатерина Викторовна
e-mail: e.parshina@spbu.ru

Corresponding author: Ekaterina Viktorovna Parshina
e-mail: e.parshina@spbu.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3625-1824>

общего кальция в крови демонстрирует чувствительность 85,7% [95%ДИ 80,1%; 88,6%] при специфичности 97,6% [95%ДИ 93,1%; 99,5] для уровня $<1,78$ ммоль/л; АUC 0,957 [95%ДИ 0,930; 0,985]; $p < 0,001$. Перед операцией цинакальцет не получали 67,3%, а 191 пациент (32,7%) получали цинакальцет в дозах 30 мг/сутки (101 пациент, 17,3%), 60 мг (66 пациентов, 11,3%), 90 мг (22 пациента, 3,8%), более 90 мг/сут – двое. Медиана дозы цинакальцета 30 мг [30-60]. В множественном логистическом анализе развитие СГК не связано с терапией цинакальцетом, но имело связь с исходным уровнем ПТГ (большой на 24% риск СГК на каждые 100 пг/мл), а также Ca_i (меньший на 43% риск на каждые 0,1 ммоль/л). В модель множественной логистической регрессии терапия цинакальцетом вошла значимым параметром для срока госпитализации от 7 дней (снижение риска на 36%). Пациенты, получавшие 60 мг цинакальцета в день и более, с большей вероятностью нуждались во введении внутривенного кальция выше 10 г ($p=0,005$).

Заключение. Применение цинакальцета перед ПТЭ не связано с частотой выявления формального признака СГК (минимальный уровень ионизированного кальция не выше 0,9 ммоль/л). Однако у пациентов с предшествовавшей терапией цинакальцетом меньшим был срок госпитализации – возможный суррогатный критерий тяжести СГК (срок определяется потребностью коррекции гипокальциемии).

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомиа, синдром голодной кости, цинакальцет

Abstract

Introduction. Hypocalcaemia, including hungry bone syndrome (HBS) after parathyroidectomy (PTE), is associated with adverse outcomes, yet its prevention is often inadequate. We evaluated whether preoperative cinacalcet therapy reduces the risk severe postoperative hypocalcemia.

Methods. A retrospective, single-center study (2011-2019) included 713 patients. The primary endpoint was of hypocalcemia, defined as an ionized calcium (Ca^{2+}) level below 0.9 mmol/L on day 2 or 3 after PTE. Secondary endpoints included the need for intravenous calcium supplementation and length of hospital stay (<7 days vs. ≥ 7 days).

Results. Preoperative median parathyroid hormone (PTH) was 1.247 pg/L [910-1.871], mean total serum calcium was 2.47 mmol/L (± 0.22), ionized calcium was 1.23 mmol/l (± 0.13), and alkaline phosphatase was IU/L 188 [128-491]. HBS was detected in 68.4% [95% CI 64.6-71.9] of patients. The median minimum Ca^{2+} level on postoperative days 2-3 was 0.73 mmol [0.64-0.82] in patients with HBS versus 1.02 mmol [0.95-1.1] in those without HBS ($p < 0.001$). ROC analysis using total calcium to detect HBS showed a sensitivity of 85.7% [95%CI 80%-88%] and specificity of 97.6 [93-99%] at a cutoff of <1.78 mmol, with an AUC of 0.96 [95%CI 0.93-0.99]. Cinacalcet was used preoperatively in 32% of patients at doses of 30 mg/day ($n=101$), 60 mg/d ($n=66$), 90 mg ($n=22$) or more ($n=2$). In a multivariable logistic analysis, HBS development was not associated with cinacalcet use but it was associated with baseline PTH (24% higher HBS risk of per 100 pg/ml increase) and with Ca^{2+} (43% lower risk per 0.1 mmol/l increase). In the multivariable regression, cinacalcet use was independently associated with shorter hospital stay (36% risk reduction). Patients receiving ≥ 60 mg/day of cinacalcet were more likely to require intravenous more than 10 grams of intravenous calcium ($p=0.005$).

Conclusion: Preoperative cinacalcet therapy was not associated with the frequency of biochemical HBS, as defined by the minimum Ca^{2+} level. However, prior cinacalcet risk use was associated with shorter hospital stay, which may serve as a surrogate marker of lower HBS severity.

Key words: secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, hungry bone syndrome, cinacalcet

Гипокальциемия – нарушение электролитного баланса, негативно связанное с исходами лечения, но часто своевременно не выявляемое и не корректируемое. Среди других причин гипокальциемии синдром голодной кости (СГК) часто остается невыявленным или недооценивается. СГК обычно возникает в послеоперационном периоде после паратиреоидэктомии или тиреоидэктомии, хотя может возникать и в других ситуациях [1-6]. Хотя общепринятого определения СГК нет, большинство источников описывают его как глубокую гипокальциемию с уровнем кальция в сыворотке крови

ниже 2,1 ммоль/л, которая сохраняется более 4 дней в послеоперационном периоде [7, 8]. Более строгой оценкой гипокальциемии является измерение уровня ионизированного кальция, но в связи меньшей доступностью методики эти оценки приводятся реже. По оценкам последних лет распространенность СГК при вторичном гиперпаратиреозе (ГПТ) колеблется от 20% до 70% [7].

В ходе ретроспективных исследований, описании клинических случаев и серий случаев были выявлены многочисленные факторы риска, которые связаны с СГК, в частности, более молодой возраст и более

низкий уровень кальция [7]. Не определен конкретный уровень ПТГ, выше которого риски развития SGK начинают расти. Для вторичного ГПТ факторами риска также являются повышенный уровень щелочной фосфатазы, рентгенологические признаки заболевания костей, более высокий индекс массы тела, больший объем или вес удаленных паратитовидных желез. В некоторых работах только уровень щелочной фосфатазы предсказывал выраженность SGK [9].

Коррекция гипокальциемии внутривенным введением кальция показана при кальциемии ниже 1,9 ммоль/л при наличии симптоматики, влияющей на самочувствие и качество жизни пациентов, или удлинения интервала QTc на ЭКГ, потенциально связанного с угрожающими нарушениями ритма. При хорошей переносимости следует начать принимать пероральные добавки кальция одновременно с внутривенной терапией.

Необходимая суточная доза кальция может достигать до 36 г/сут [10]. По мере необходимости следует восполнять магний, поскольку стойкая гипомагниемия может препятствовать включению кальция в костную ткань.

Умеренную гипофосфатемию не следует корректировать повышением потребления фосфатов с пищей, поскольку это снижает доступность кальция к всасыванию из кишечника из-за большего образования нерастворимых фосфатов кальция. В ходе восполнения запасов кальция и магния следует назначать активный витамин D (эквивалент 0,25-1 мкг/сут кальцитриола), учитывая при оценке эффективности вмешательства то обстоятельство, что результат может проявляться в течение нескольких дней.

В рамках *профилактики* SGK рассматривают использование бисфосфонатов и добавки витамина D. Данные о бисфосфонатах получены, в основном, на популяции пациентов с первичным гиперпаратиреозом в небольших ретроспективных исследованиях и свидетельствуют о меньшей частоте SGK или выраженности гипокальциемии, в том числе, при однократном введении перед операцией [11]. В небольшой группе пациентов со вторичным ГПТ бисфосфонаты в сочетании с высокими дозами кальцитриола использовались успешно (как в отношении частоты гипокальциемии, так и длительности госпитализации).

Для профилактики тяжелой гипокальциемии у пациентов с вторичным ГПТ широко используются препараты витамина D. Высокие дозы активных форм витамина D (12 мкг альфакальцидола в день) вместе с 9 г ацетата кальция в сравнении с низкими дозами (4 мкг в день) у пациентов с ВГПТ снизили потребность во внутривенном введении препаратов кальция в послеоперационном периоде с 46% до 8% [12]. Но и небольшие дозы кальцитриола могут оказаться эффективными, снижая дозу необходимого

внутривенно вводимого кальция на 56% и длительность госпитализации – на 50% [13]. В других работах предоперационная подготовка кальцием и кальцитриолом оказалась недостаточно эффективной, и авторы предлагают искать дополнительные решения, например, использование бисфосфонатов [14].

Несмотря на проводимую терапию потребность в восполнении кальция и активного витамина D может сохраняться в течение 1 года после операции [7, 11]. Гипокальциемия в рамках SGK может привести к значимым последствиям и осложнениям, включая судороги, аритмию и прогрессирование сердечной недостаточности, особенно если это состояние своевременно не распознано и не начато лечение.

Значительная часть пациентов с вторичным ГПТ перед паратиреоидэктомией получает антипаратиреоидную терапию цинакальцетом как часть рутинного ведения. Ранее предпринимались попытки оценить влияние предшествовавшей терапии цинакальцетом на выраженность SGK, однако размеры выборки были невелики (27 и 34 пациента), а результаты – противоречивы [8, 15, 16].

Предположительно, терапия цинакальцетом может снизить выраженность SGK, подавляя активность околощитовидных желез, по крайней мере – в той их части, которая не приобрела полную автономность; высокие уровни ПТГ и ЩФ – известные предикторы выраженности SGK. Риски утяжеления гипокальциемии, связанные с кальцимитетиками, для послеоперационного периода не актуальны в виду их отмены перед операцией. В опубликованных работах среди пациентов, получавших цинакальцет до операции, уровни ПТГ были значимо выше (и в некоторых ранних работах применение цинакальцета без учета этого фактора ассоциировалось с большим риском послеоперационной гипокальциемии [17, 18]). В других наблюдениях с отсутствием эффекта цинакальцета на SGK предоперационный уровень ПТГ был неожиданно низким (в среднем около 750 пг/мл) [19]. Небольшое число наблюдений не позволяло скорректировать предположительный эффект кальцимитетика на уровень предоперационного ПТГ; требуется анализ на большей популяции пациентов. Среди 478 пациентов с первичным ГПТ до 10% пациентов принимали цинакальцет, что в нескорректированном анализе не было связано с риском гипокальциемии, но вошло в предложенный авторами калькулятор риска SGK [20]. В настоящем исследовании мы предприняли попытку оценить, может ли предоперационное применение цинакальцета на фоне существующих рисков развития SGK помочь предотвратить тяжелую гипокальциемию в раннем послеоперационном периоде после паратиреоидэктомии (ПТЭ) по поводу ВГПТ у пациентов, находящихся на диализе.

Пациенты и методы

В ретроспективное когортное одноцентровое исследование были включены 713 пациентов, только 22 (3,1%) из них лечились перитонеальным диализом, которым в период с 2011 по 2019 год в федеральном центре эндокринной хирургии по поводу ВГПТ была выполнена ПТЭ (субтотальная, $N=238$, 33,4%, или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией ткани параситовидной железы, $N=475$, 66,6%). Размер выборки не рассчитывался, в исследование были включены все пациенты с проведенной в центре ПТЭ. На ПТЭ пациенты направлялись из 92 гемодиализных центров России и после завершения стационарного этапа лечения возвращались в исходные диализные центры, информация о дальнейшей динамике клинико-лабораторных показателей была получена из этих диализных центров частично, а лабораторные данные по стационарному этапу получены из единой лаборатории и были доступны в полном объеме. Мы не включали в анализ пациентов, которым ПТЭ выполнялась повторно. Информация о факте приема цинакальцета и его дозе была получена из эпикризов диализных центров при направлении на паратиреоидэктомию. Всем пациентам выполнялась компьютерная томография шеи с внутривенным контрастированием для топической диагностики.

Гипотезой исследования было предположение о том, что предшествующая паратиреоидэктомию терапия цинакальцетом облегчит течение синдрома голодной кости

Первичная конечная точка исследования – развитие тяжелой послеоперационной гипокальциемии, которая определялась как уровень ионизированного кальция в сыворотке крови менее 0,9 ммоль/л на 2-й или 3-й день после ПТЭ.

Вторичными конечными точками (суррогатные маркеры тяжести СГК) были потребность в внутривенном введении препаратов кальция и продолжительность пребывания в стационаре в качестве дихотомической переменной (≤ 7 дней или более 7 дней).

Препараты активной формы витамина D и кальция в послеоперационном периоде назначались по локальному протоколу (альфакальцидол 2 мкг/сут в два приема, элементарный кальций – 4 г/сут перорально) в соответствии с изменениями уровня ионизированного кальция крови; при возникновении клинических признаков гипокальциемии дополнительно болюсно вводили 20-40 мл 10% раствора кальция глюконата.

Статистические методы

Размер выборки для исследования был определен объемом фактически доступных данных, поэтому его расчет не проводился. Данные анализировали

в программе SPSS 21. Для проверки нормальности распределения величин применяли критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения и среднего квадратичного отклонения: M (SD). При отклонении от нормального распределения использовали медиану и интерквартильный размах: Me ; $[Q1; Q3]$. Для сравнения нормально распределенных величин использовали t -тест Стьюдента, при отклонении от нормального распределения – U -тест Манна-Уитни и тест Уилкоксона (для несвязанных и связанных выборок). Связь между категориальными величинами оценивали с помощью таблиц сопряженности. Оценку связи исходных величин демографических параметров и параметров минеральных и костных нарушений с конечными точками исследования проводили в множественном логистическом регрессионном анализе. Информативность показателя общего кальция крови для диагностики СГК определяли при помощи ROC-анализа. В качестве оптимального порогового значения, обеспечивающего наилучшую дискриминационную способность, выбирали значение с максимальным индексом Юдена. Для этой точки рассчитывали чувствительность и специфичность и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 49 $[Q1; Q3: 40; 56]$ лет, продолжительности заместительной почечной терапии – 90 $[50; 134]$ месяцев. Уровень паратиреоидного гормона до операции составил 1247 $[910; 1871]$ пг/л, общего кальция в сыворотке крови – 2,47 $(0,22)$ ммоль/л, ионизированного кальция – 1,23 $(0,13)$ ммоль/л, щелочной фосфатазы – 188 МЕ/л $[128; 491]$. В ходе операций у 50 пациентов (7,0%) было выявлено по три околощитовидной железы, у 47 пациентов (6,6%) – по 5 желез.

Данные об уровне ионизированного кальция на вторые и третьи сутки (или только на одни из них) были доступны для 617 пациентов (86,5%). Синдром голодной кости был выявлен у 422 (68,4% $[95\% \text{ДИ}: 64,6; 71,9]$) с медианой минимального уровня ионизированного кальция (Ca_i) на вторые-третьи сутки после операции 0,73 $[0,64; 0,82]$ vs. 1,02 $(0,95-1,12)$ у пациентов без признаков СГК ($p < 0,001$) (Рисунок 1).

В попарных сравнениях уровни ионизированного кальция значительно различались между сутками после операции (для всех сравнений $p < 0,008$), кроме пары 3↔4 сутки ($p = 0,893$) – Рисунок 2. Различия сохранялись и при отдельном анализе в группах с наличием/отсутствием СГК. Уровни общего кальция крови в целом повторяли динамику уровней ионизированного кальция при менее выраженных различиях (Приложение 1 *on-line*).

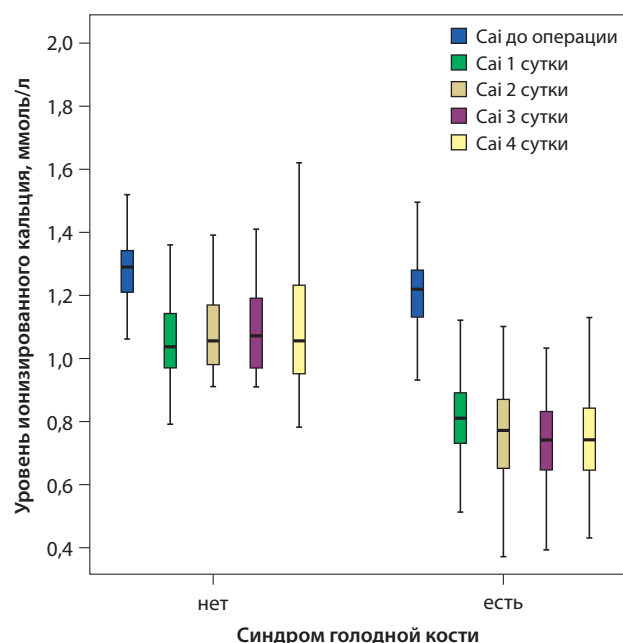


Рис. 1. Динамика уровня ионизированного кальция в крови после паратиреоидэктомии

Fig. 1. Dynamics of ionized calcium blood levels after parathyroidectomy

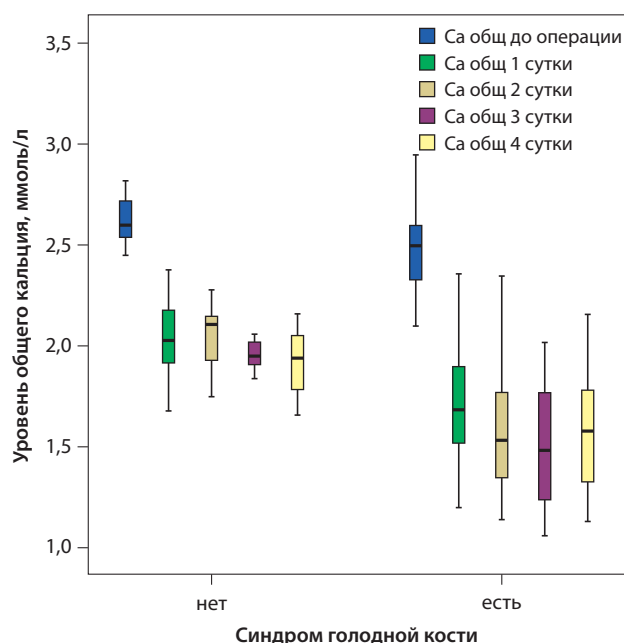


Рис. 2. Динамика уровня общего кальция в крови после паратиреоидэктомии

Fig. 2. Dynamics of total blood calcium levels after parathyroidectomy

В Таблице 1 представлены результаты сопоставления частоты выявления СГК по уровням ионизированного и общего кальция в крови. Анализ выполнен по ограниченной группе в 161 пациент (26% группы), для которых имеется измерение общего кальция в крови на вторые-третьи сутки от операции.

ROC-анализ при выявлении СГК по уровню общего кальция в крови демонстрирует чувствительность 85,7% [95%ДИ 80,1%; 88,6%] при специфичности 97,6% [95%ДИ 93,1%; 99,5] для уровня <math>< 1,78</math> ммоль/л (референтный метод – ионизированный кальций ниже 0,9 ммоль/л); площадь под кривой 0,957 [95%ДИ 0,930; 0,985]; $p < 0,001$.

Динамика уровней паратгормона после операции практически не различалась в подгруппах пациентов с СГК и без него (Рисунок 3), хотя формально попарные различия по суткам и различия трендах за 1-4 сутки были статистически, но не клинически значимы (Приложение 1 *on-line*).

Развитие СГК не было связано с типом операции: субтотальная ПТЭ или тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией (в χ^2 тесте $p = 0,794$; частота 67,6% vs. 68,7%, соответственно)

Данные о терапии цинакальцетом в предоперационном периоде имелись у 584 пациентов (81,9%) всей группы. Из них 67,3% цинакальцет не получали, а 191 пациент (32,7%) получали цинакальцет в дозах 30 мг/сутки (101 пациент, 17,3%), 60 мг (66 пациентов, 11,3%), 90 мг (22 пациента, 3,8%) и по одному пациенту получали 120 и 180 мг/сутки.

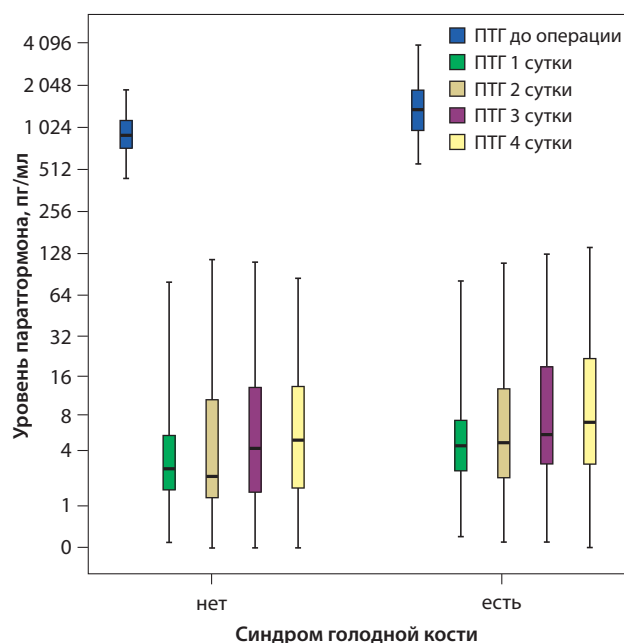


Рис. 3. Динамика уровня паратгормона в крови после паратиреоидэктомии

Fig. 3. Dynamics of parathyroid hormone blood levels after parathyroidectomy

Таблица 1 | Table 1

Сопоставление выявления синдрома голодной кости по ионизированному и общему кальцию крови
Comparison of the detection of hungry bone syndrome by ionized and total blood calcium

Выявление синдрома голодной кости		по $\text{Ca}_i < 0,9$ ммоль/л		
		нет	есть	всего
по общему $\text{Ca} < 1,78$ ммоль/л	нет	41	17	58
	есть	1	102	103 (64,0%)
	всего	42	119 (73,9%)	161
доля совпадающих оценок				88,8%

Таблица 2 | Table 2

Сравнение групп пациентов, получавших и не получавших цинакальцет перед операцией по исходным параметрам ($N=584$)
Comparison of baseline parameters between patients who did and did not receive cinacalcet before surgery ($N=584$)

	цинакальцет		<i>p</i>
	не получали ($N=393$)	получали ($N=191$)	
Возраст в день операции	48 [39; 56]	49 [40; 56]	0,680
Стаж ЗПТ	90 [50; 133]	95 [56; 142]	0,279
Доля пациентов на перитонеальном диализе	2,8% (11/393)	4,5% (9/191)	0,278
Календарный год операции	2014 [2013-2015]	2015 [2014-2016]	<0,001
Субтотальная/тотальная паратиреоидэктомия, <i>N</i> (%)	129/264 (33,2%/67,2%)	65/126 (34%/66%)	0,771
Койко-дни	7 [6; 10]	7 [6; 9]	0,051
Послеоперационный период, дни	6 [4; 7]	5 [5; 7]	0,681
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,24 (0,13) $N=377$	1,20 (0,13) $N=164$	0,005
Общий кальций, ммоль/л	2,48 (0,22) 271	2,43 (0,25) 92	0,069
Фосфаты, ммоль/л	2,07 (0,47) $N=295$	1,98 (0,60) $N=103$	0,070
Паратгормон, пг/мл	1215 [894; 1848] $N=386$	1437 [975; 2103] $N=173$	0,012
Щелочная фосфатаза, МЕ/мл	191 [122; 499] $N=274$	283 [157; 645] $N=31$	0,050

Медиана дозы цинакальцета среди получавших составила 30 мг [30-60], среднее значение 48 (23) мг/сут.

В Таблице 2 представлено сравнение пациентов, получавших и не получавших цинакальцет перед операцией.

Группы различались по календарному году операции (в связи с появлением широкого доступа к цинакальцету только после 2010 года); на фоне терапии ионизированный кальций был ожидаемо ниже (как и общий кальций, различия по которому не достигли статистической значимости); статистически значимые различия по уровню паратгормона (медианы 1215 vs. 1437 пг/мл) малы, чтобы иметь клиническое значение для такого диапазона. Исходные уровни общего и ионизированного кальция, паратгормона и щелочной фосфатазы не различались между подгруппами с разными дозами цинакальцета в тесте Краскела-Уоллеса (для всех сравнений – $p > 0,2$). Группы не различались по доле пациентов на перитонеальном диализе, среди пациентов на ГД и ПД не различалось распределение доз цинакальцета ($p=0,738$).

В однофакторном анализе терапия цинакальцетом перед операцией ПТЭ не была связана с развитием СГК: пациенты с СГК получали цинакальцет

в 31,9% случаев (44/160), а пациенты без СГК – в 27,5% случаев ($p=0,362$).

В множественном логистическом анализе развитие СГК также не было связано с терапией цинакальцетом, но имело связь с исходным уровнем паратгормона (большой на 24% риск СГК на каждые 100 пг/мл), а также ионизированным кальцием (меньший на 43% риск на каждые 0,1 ммоль/л). Риск СГК был ниже в более поздние календарные года и у мужчин (Таблица 3).

Длительность госпитализации определяется сохраняющейся потребностью в регулярном контроле и коррекции выраженной гипокальциемии (преимущественно внутривенной), поэтому продолжительность пребывания в стационаре отражает тяжесть синдрома голодной кости. В Таблице 4 представлено сравнение групп пациентов со сроками госпитализации до 7 дней и от 7 дней.

Сроки госпитализации не менее 7 дней отмечены при большем стаже ЗПТ (примерно на 9 месяцев), в более ранние календарные сроки (на год раньше) и при более высоком уровне ПТГ (примерно на 200 пг/мл).

У пациентов, получавших цинакальцет до ПТЭ сроки госпитализации чаще составляли менее

Таблица 3 | Table 3

Предикторы гипокальциемии менее 0,9 ммоль/л в множественном логистическом анализе (N=535)
Predictors of hypocalcemia less than 0.9 mmol/L in multiple logistic analysis (N=535)

параметр	p	ОШ	95% ДИ ОШ
Терапия цинакальцетом до операции	0,904	0,962	0,507; 1,823
Паратгормон до операции, 100 пг/мл	<0,001	1,237	1,155; 1,325
Ионизированный кальций до операции, 0,1 ммоль/л	<0,001	0,572	0,456; 0,718
Календарный год госпитализации, год	<0,001	0,673	0,562; 0,806
Мужской пол	0,042	0,565	0,325; 0,98
Возраст, 1 год	0,062	0,977	0,953; 1,001
Стаж заместительной почечной терапии, месяц	0,960	1,000	0,996; 1,005
Фосфаты, ммоль/л	0,824	0,940	0,544; 1,625

Таблица 4 | Table 4

Сравнение групп пациентов со сроками госпитализации до и не менее 7 дней
Comparison of groups of patients with hospitalization periods of up to and at least 7 days

параметр	койко-день <7	койко-день ≥7	p
Возраст, лет	49 [38; 56], N=288	48 [40; 56], N=356	0,862
Стаж ЗПТ, месяцев	83 [42; 132], N=226	94 [56; 139], N=355	0,028
Календарный год госпитализации	2015 [2013-2016], N=228	2014 [2013-2015], N=356	<0,001
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,23 (0,14), N=208	1,23 (0,13), N=333	0,915
Общий кальций, ммоль/л	2,46 (0,24), N=125	2,47 (0,23), N=238	0,667
Фосфаты, ммоль/л	2,03 (0,51), N=143	2,06 (0,51), N=255	0,463
Паратгормон, пг/мл	1150 [858; 1689], N=215	1381 [971; 2041], N=344	<0,001
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	177 [129; 354], N=45	232 [140; 587], N=105	0,245

Таблица 5 | Table 5

Связь сроков госпитализации с предшествовавшей терапией цинакальцетом перед паратиреоидэктомией, N=511
Relationship of hospitalization duration with previous cinacalcet therapy before parathyroidectomy, N=511

параметр	p	ОШ	95% ДИ ОШ
Терапия цинакальцетом до операции	0,027	0,639	0,429; 0,951
Паратгормон, 100 пг/мл	<0,001	1,051	1,023; 1,079
Ионизированный кальций, ммоль/л	0,774	0,98	0,853; 1,126
Возраст, лет	0,342	1,008	0,992; 1,025
Мужской пол	0,808	1,047	0,725; 1,511
Стаж заместительной почечной терапии, месяцы	0,169	1,002	0,999; 1,005
Год госпитализации	<0,001	0,819	0,733; 0,914

7 дней: 46,1% (88/191) vs. 35,6% (140/393), $p=0,020$. При этом связи распределения по группам пациентов со сроками госпитализации до и от 7 койко-дней с дозой цинакальцета не отмечено, как и значимой корреляции между сроком госпитализации и дозой цинакальцета.

В модель множественной логистической регрессии (Таблица 5) терапия цинакальцетом вошла значимым параметром для срока госпитализации от 7 дней (снижение риска на 36%) вместе с исходным уровнем паратгормона (+5,1% риска на каждые 100 пг/мл) и календарным годом госпитализации (-18% на 1 год).

В качестве послеоперационных осложнений зафиксировано 16 случаев (2,2%) обратимого пареза голосовых связок (в двух случаях – двустороннего) и 10 случаев (1,4%) пареза гортани; в трех случаях в послеоперационном периоде развились эпизоды фибрилляции предсердий, в 5 случаях (0,7%) – флегмона шеи, по одному случаю – разрыв кисты почки, внутрибольничная пневмония, атриовентрикулярная блокада III степени. Ни при раздельном анализе по осложнениям, ни при анализе суммарного числа осложнений статистически значимой разницы по частоте между группами получавших и не получавших цинакальцет не выявлено (p от 0,236 до 0,917).

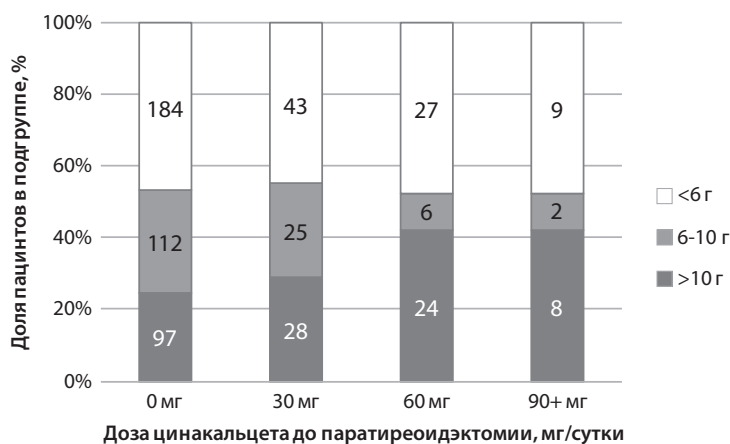


Рис. 4. Дозы внутривенно вводимого кальция после паратиреоидэктомии при разных дозах цинакальцета перед операцией (N=565)

Fig. 4. Intravenous calcium doses after parathyroidectomy in patients with different doses of cinacalcet before surgery (N=565)

и $p=0,543$, соответственно). Только для флегмоны шеи длительность госпитализации (25 [13-31] vs. 7 [6-10]; $p=0,011$) отличалась от таковой у пациентов с другими осложнениями и без осложнений. Госпитализация пациентов с СГК длилась дольше, чем без СГК (8 [6; 10] vs. 7 [5; 8]; $p<0,001$). Развитие СГК для целей данного анализа рассматривалось не как осложнение, а как первичная конечная точка.

Внутривенное введение кальция получали 54% пациентов. Предоперационное применение цинакальцета не снижало риск необходимости внутривенного введения препаратов кальция: ОР=0,93 [95%ДИ 0,79; 1,09], ОШ=0,86 [95%ДИ 0,61; 1,21], $p=0,3749$. Среди пациентов, которым внутривенно вводили кальций, медианы общего количества кальция не отличались между теми, кто получал цинакальцет перед ПТЭ, и теми, кто его не получал: 6 [3; 15] г против 6 [4; 10] г, соответственно, $p=0,3981$.

Пациенты, получавшие 60 мг цинакальцета в день и более, с большей вероятностью нуждались в большем количестве общего внутривенного кальция (Рисунок 4).

Пациенты, получавшие 60 мг цинакальцета в день и более, с большей вероятностью нуждались в количестве общего внутривенного кальция выше 10 г ($\chi^2=8,971$; $p=0,005$), чем пациенты, получавшие цинакальцет в дозе ниже 60 мг/сутки или его не получавшие. Эти различия становились статистически незначимыми, если рассматривать только пациентов, получавших цинакальцет ($\chi^2=2,583$; $p=0,109$).

Обсуждение

Наше когортное исследование по оценке СГК после ПТЭ при ВПТ является одним из самых крупных (422 пациента с СГК из 617 прооперированных – 68,4%), оно продемонстрировало более

высокую частоту развития синдрома, чем во многих других работах. Первоначально наши результаты были представлены в публикациях 2021 года с меньшим объемом данных [21, 22]: у пациентов с СГК ниже были возраст, срок ЗПТ, исходный уровень кальция в крови (в том числе, ионизированного), выше – уровни ПТГ и щелочной фосфатазы. В настоящей публикации продолжено рассмотрение факторов, предсказывающих тяжелое течение СГК и проведен анализ связи СГК с предшествовавшей терапией цинакальцетом. В скорректированном логистическом анализе сохранили свою значимость уровень паратгормона и кальциемии, но утратили – возраст и сроки ЗПТ (Таблица 3). Факт применения цинакальцета перед операцией и, возможно, доза цинакальцета были значимыми для необходимой дозы внутривенно вводимого кальция, как и для длительности госпитализации.

В наиболее крупном к настоящему времени обзоре по СГК представлено 27 исследований по ВПТ с общим числом пациентов 12468 человек, в том числе, 7171 в самой большой когорте, а также 25 отчетов о случаях/серий (48 пациентов) в возрасте от 23 до 74 лет [11]. СГК включает в себя раннюю послеоперационную (неотложную) фазу и фазу восстановления. Частота развития СГК варьировала от 15-25% до 75-92% при ВПТ.

Для вторичного ПТГ выделены три кластера предикторов СГК. Первый, клинический кластер: более молодой возраст, более высокие уровни костной щелочной фосфатазы и ПТГ, нормальный/низкий уровень кальция в сыворотке крови. Второй кластер включает активные локальные протоколы вмешательства и проведение адекватного диализа в раннем послеоперационном периоде, которые снижают частоту развития либо уменьшают тяжесть СГК. Третий кластер включает недостаточно подтвержденные предикторы: срок предше-

ствовавшего лечения диализом, ожирение, повышенный уровень кальцитонина перед операцией, предшествующий прием цинакальцета, наличие бурых опухолей и фиброзно-кистозный остеит [11].

В недавнем наиболее крупном к настоящему времени исследовании среди пациентов с ВГПТ Vi T et al оценили значимость предикторов тяжелой гипокальциемии после ПТЭ в одном центре эндокринной хирургии среди 240 пациентов с гипокальциемией $<1,8$ ммоль/л в сравнении с 390 пациентами без такого исхода ПТЭ [23]. Резистентность ВГПТ в качестве показания к ПТЭ подтверждалась уровнем ПТГ выше 800 пг/мл в течение 6 месяцев с гиперкальциемией или гиперфосфатемией на фоне терапии активными формами витамина D и бескальциевыми фосфат-биндерами, наличием клинической симптоматики и результатами визуализации ОЩЖ. В модели множественной логистической регрессии с тяжелой гипокальциемией после ПТЭ были связаны только более высокие предоперационные уровни ПТГ и ЩФ (+20% риска на 100 пг/мл паратгормона или 100 ед/мл) и более молодой возраст (-5% риска на 1 год возраста). В сравнении с нашей когортой в анализируемых группах медианы предоперационного уровня ПТГ были довольно высоки: 1675 и 2211 в группах без и с тяжелой гипокальциемией, соответственно. В модель в качестве значимых переменных не вошли предоперационные уровни кальция, фосфатов, кальций-фосфатного произведения, предшествовавшая терапия ВГПТ.

Fung MM et al сравнили тяжесть гипокальциемии после ПТЭ у 27 пациентов, получавших цинакальцет до операции и у сопоставленных по демографическим показателям и уровню ПТГ *перед назначением цинакальцета* (160±50 пмоль/л) 55 пациентов без такой терапии. Перед операцией в первой группе ПТГ был достоверно ниже (77±60 пмоль/л vs. 154±45, $p<0,001$), уровень кальция после операции – выше, а частота тяжелой гипокальциемии ниже (33% vs. 60%, $p=0,023$). Более длительный прием цинакальцета коррелировал с более высоким уровнем кальция в послеоперационном периоде. Применение цинакальцета в течение более 1 года приводило к меньшему количеству случаев тяжелой послеоперационной гипокальциемии, чем у тех, кто его не применял (ОШ 0,242, [95%ДИ 0,068; 0,859]; $p=0,022$). Более высокий уровень ЩФ перед операцией был независимо связан с тяжелой послеоперационной гипокальциемией (ОШ 3,01, [95%ДИ 1,17; 7,77, $p=0,022$] [15]. В нашей группе пациентов более высокий риск развития СГК (на 24%) был связан большим на 100 пг/мл уровнем ПТГ перед операцией. Кроме того, более высокая кальциемия (на 0,1 ммоль/л) была связана с меньшим (на 43%) риском развития СГК (Таблица 3). В модель множественной логистической регрессии значимым

предиктором вошел календарный год выполнения операции, что, возможно, связано с изменением клинической практики и стремлением сохранить на операции достаточный фрагмент ткани железы. Близкий вывод сделан в недавнем ретроспективном общепопуляционном анализе в Ирландии (155 ПТЭ) [23, 24]. Терапия цинакальцетом перед операцией в нашей когорте связи с риском развития СГК не демонстрировала.

В то же время, в группе из 102 пациентов, треть которых получала цинакальцет перед ПТЭ, терапия цинакальцетом была связана с большей тяжестью гипокальциемии после операции и потребностью в терапии активным витамином D – но только до сопоставления групп по продолжительности диализа и уровню ПТГ до операции, после чего различия между группами по потребности в коррекции гипокальциемии исчезли [13].

В нашей группе суммарная необходимая доза внутривенно вводимого кальция была меньше при дозе цинакальцета ниже 60 мг/сутки, хотя направленность причинно-следственной связи в ретроспективном исследовании установить невозможно. Мы не располагали данными об уровнях паратгормона перед назначением цинакальцета в многочисленных центрах, откуда на ПТЭ были направлены пациенты.

Другим суррогатным маркером тяжести СГК может быть длительность госпитализации, определяемая преимущественно потребностью внутривенной коррекции тяжелой гипокальциемии. Предшествовавшая терапия цинакальцетом снижала, по нашим данным, риск превышения срока госпитализации в 7 дней на 36%. С учетом психологического, клинического и экономического эффектов длительной госпитализации этот суррогатный маркер приближается по значению к твердому исходу. Насколько нам известно, только в одной работе анализировалась связь предшествовавшей терапии цинакальцетом и длительность госпитализации после ПТЭ, но различия (7,8 vs. 9,7 дней) не достигли статистической значимости [15].

Ограничение исследования

Мы не располагали информацией о длительности терапии цинакальцетом перед операцией, а также исходными уровнями паратгормона перед назначением цинакальцета, как и другими данными о состоянии костного обмена перед выполнением паратиреоидэктомии. Информация о предшествовавшей терапии препаратами витамина D, кальция и фосфат-связывающими препаратами не была достаточно полной для включения в анализ.

Хотя в своем исследовании мы попытались учесть ряд потенциально влияющих сопутствующих факторов, ретроспективный характер исследования

не позволяет исключить их значение. В раннем послеоперационном периоде на кинетику кальция могли оказать влияние тип операции (субтотальное/тотальное удаление с/без аутотрансплантации – в нашем наблюдении такой связи не было), а также характер ренальной остео дистрофии, о котором мы вынуждены судить с осторожностью ввиду отсутствия прямой его связи с биохимическими и инструментальными данными. Длительная терапия цинакальцетом могла оказать положительное влияние на гистологию кости, а недостижение результата консервативной терапии могло быть обусловлено недостаточной дозой цинакальцета (по парамедицинским причинам).

Источник финансирования:

Исследование не имело внешних источников финансирования.

Funding source:

The study had no external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов:

ПЕВ – концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание и окончательное редактирование текста рукописи; ТАД – дизайн исследования, сбор, обработка и анализ данных, написание исходного варианта текста; НКЮ, РА, ЗАЮ, – сбор, обработка и анализ данных, написание исходного варианта текста. Все авторы прочли и одобрили окончательный текст статьи.

Author's contribution:

PEV – research concept and design, data analysis, writing and final editing of the manuscript text; TAD – research design, data collection, processing and analysis, writing the original text; NKY, CRA, ZAY – data collection, processing and analysis, writing the original text. All the authors have read and approved the final text of the article.

Информация об авторах:

Паршина Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института СПбГУ, заведующий отделением нефрологии и диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника ВМТ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0003-3625-1824>, e-mail: e.parshina@spbu.ru

Толкач Алексей Дмитриевич – врач отделения нефрологии и диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника ВМТ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0003-4483-6654>, e-mail: ab2769@mail.ru

Новокшенов Константин Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринной хирургии медицинского института СПбГУ, врач-хирург отделения эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника ВМТ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-0675-2188>, e-mail: foretex@yandex.ru

Черников Роман Анатольевич – профессор, д-р мед. наук профессор кафедры эндокринной хирургии медицинского института СПбГУ, заведующий отделением эндокринной хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника ВМТ им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>, e-mail: yaddd@yandex.ru

Земченков Александр Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, нефролог отделения диализа Городского нефрологического центра СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; <https://orcid.org/0000-0002-4590-3380>, e-mail: kletk@inbox.ru

Author's information:

Ekaterina V. Parshina, <https://orcid.org/0000-0003-3625-1824>, e-mail: e.parshina@spbu.ru

Alexey D. Tolkach, <https://orcid.org/0000-0003-4483-6654>, e-mail: ab2769@mail.ru

Konstantin Yu. Novokshonov, <https://orcid.org/0000-0002-0675-2188>, e-mail: foretex@yandex.ru

Roman A. Chernikov, <https://orcid.org/0000-0002-3001-664X>, e-mail: yaddd@yandex.ru

Alexander Yu. Zemchenkov, <https://orcid.org/0000-0002-4590-3380>, e-mail: kletk@inbox.ru

Заключение

Таким образом, применение цинакальцета перед ПТЭ не было связано с частотой выявления формального признака синдрома голодной кости (минимальный уровень ионизированного кальция на второй-третий день после операции не выше 0,9 ммоль/л). Однако у пациентов с предшествовавшей терапией цинакальцетом меньшим был срок госпитализации, который может быть суррогатным критерием тяжести СГК, поскольку длительность госпитализации определяется преимущественно потребностью внутривенной коррекции тяжелой гипокальциемии.

Список литературы

1. *Anjad W, Ginzberg SP, Passman JE et al.* Predictive Risk Score for Postparathyroidectomy Hungry Bone Syndrome in Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(3):603-610. DOI: 10.1210/clinem/dgad636.
2. *Cowan A, Jeyakumar N, McArthur E et al.* Hypocalcemia Risk of Denosumab Across the Spectrum of Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2023;38(5):650-658. DOI: 10.1002/jbmr.4804.
3. *Aktas M, Oray Unlu HN, Karatas M et al.* A Rare Reason for Severe Hypocalcemia Following Kidney Transplant: Denosumab Treatment. *Exp Clin Transplant.* 2024;22(Suppl 1):342-344. DOI: 10.6002/ect.MESOT2023.P10.
4. *Karunakaran P, Maharajan C, Ramalingam S, Rachmadugu SV.* Is hungry bone syndrome a cause of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy in thyrotoxicosis? A prospective study with bone mineral density correlation. *Surgery.* 2018;163(2):367-372. DOI: 10.1016/j.surg.2017.09.008.
5. *Garla VV, Salim S, Kovvuru KR, Subauste A.* Hungry bone syndrome secondary to prostate cancer successfully treated with radium therapy. *BMJ Case Rep.* 2018 Jul 6;2018:bcr2018225039. DOI: 10.1136/bcr-2018-225039.
6. *Pratt RM, West ML, Tennankore KK.* Use of denosumab to treat refractory hypercalcemia in a peritoneal dialysis patient with immobilization and tertiary hyperparathyroidism. *Perit Dial Int.* 2020;40(1):103-106. DOI: 10.1177/0896860819888005.
7. *Cartwright C, Anastasopoulou C.* Hungry Bone Syndrome. 2025 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31751070.
8. *Landsberg A, Brockman NK, Sevinc E et al.* Interventions to Reduce the Risk of Hypocalcemia After Parathyroidectomy for People With Advanced Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease.* 2025;12. DOI:10.1177/20543581251358144
9. *Fonseca-Correa JI, Nava-Santana C, Tamez-Pedroza L et al.* Clinical factors associated with early and persistent hypocalcemia after parathyroidectomy in patients on dialysis with severe hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton).* 2021;26(5):408-419. DOI: 10.1111/nep.13854.
10. *Florakis D, Karakozis S, Tseloni-Balafouta S, Makras P.* Lessons learned from the management of Hungry Bone Syndrome following the removal of an Atypical Parathyroid Adenoma. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2019;19(3):379-384.
11. *Carsote M, Nistor C.* Forestalling Hungry Bone Syndrome after Parathyroidectomy in Patients with Primary and Renal Hyperparathyroidism. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(11):1953. DOI: 10.3390/diagnostics13111953.
12. *Grube M, Weber F, Kabl AL et al.* Effect of High Dose Active Vitamin D Therapy on the Development of Hypocalcemia After Subtotal Parathyroidectomy in Patients on Chronic Dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021;14:399-410. DOI: 10.2147/IJNRD.S334227.
13. *Alsafra S, Sherman SK, Dabdaleb FS et al.* Preoperative calcitriol reduces postoperative intravenous calcium requirements and length of stay in parathyroidectomy for renal-origin hyperparathyroidism. *Surgery.* 2019;165(1):151-157. DOI: 10.1016/j.surg.2018.03.029.
14. *Ferreira D, Vilayur E, Gao M et al.* Calcitriol loading before total parathyroidectomy with autotransplant in patients with end-stage kidney disease: does it prevent postoperative hypocalcaemia? *Intern Med J.* 2019;49(7):886-893. DOI: 10.1111/imj.14209.
15. *Fung MM, Tam DS, Lui DT, Lang BH.* Pre-operative Cinacalcet Administration Reduces Immediate Post-operative Hypocalcemia Following Total Parathyroidectomy in Severe Renal Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2023;47(8):1986-1994. DOI: 10.1007/s00268-023-07030-4.
16. *Baker D, Sevak S, Callaban RE et al.* Outcomes in patients with renal hyperparathyroidism requiring cinacalcet pre-operatively followed by parathyroidectomy. *Am J Surg.* 2019 Jan;217(1):146-151. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.06.016.
17. *Somnay YR, Weinlander E, Schneider DF et al.* The effect of cinacalcet on intraoperative findings in tertiary hyperparathyroidism patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery.* 2014;156(6):1308-13; discussion 1313-4. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.003.
18. *Meyers MO, Russell CP, Ollila DW et al.* Postoperative hypocalcemia after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet. *Am Surg.* 2009;75(9):843-7.
19. *Mogl MT, Skachko T, Dobrindt EM et al.* Surgery for Renal Hyperparathyroidism in the Era of Cinacalcet: A Single-Center Experience. *Scand J Surg.* 2021;110(1):66-72. DOI: 10.1177/1457496919897004.
20. *Елфимова АР, Еремкина АК, Реброва ОЮ и соавт.* Прогнозирование развития гипокальциемии у пациентов с ПГПТ в 1-3 сутки после паратиреоидэктомии. Эндокринная хирургия. 2023;17(3):50-60. [Elfimova AR, Eremkina AK, Rebrova OYu et al. Prediction of the development of hypocalcemia in primary hyperparathyroidism patients 1-3 days after radical parathyroidectomy. *Endocrine Surgery.* 2023;17(3):50-60. (In Russ.)] DOI:10.14341/serg12824
21. *Кислый ПН, Паршина ЕВ, Зулкарнаев АБ и соавт.* Факторы риска развития тяжелой гипокальциемии после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе. Клиническая нефрология. 2021; (3):23-30. [Kishy PN, Parshina TV, Zulkarnaev AB et al. Risk factors for development of severe hypocalcemia after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. DOI:10.18565/nephrology.2021.3.23-30. (in Russ.)]
22. *Паршина Е., Кислый ПН, Новокишинов КЮ и соавт.* Тяжелая гипокальциемия – проблема раннего послеоперационного периода после паратиреоидэктомии по поводу вторичного гиперпаратиреоза у диализных больных. Нефрология и диализ. 2021;23(3):390-400. [Parshina EV, Kishy PN, Novokishonov KY et al. Severe hypocalcemia – a problem of an early postoperative period after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in dialysis-dependent patients. *Nephrology and Dialysis.* 2021;23(3):390-400. (In Russ.)] DOI: 10.28996/2618-9801-2021-3-390-400
23. *Bi T, Bai SJ, Cheng GM et al.* Predictive analysis of severe hypocalcemia following total parathyroidectomy for renal secondary hyperparathyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024;28(6):2217-2223. DOI: 10.26355/eurrev_202403_35726.

24. *Duggan WP, Patterson R, Smyth NM et al.* A retrospective analysis of the management of renal hyperparathyroidism; evaluating changes in practice and outcome in an era of calcimimetics. *Langenbecks Arch Surg.* 2025 Jun 2;410(1):172. DOI: 10.1007/s00423-025-03744-2.

Дата получения статьи: 11.07.2025

Дата принятия к печати: 01.12.2025

Submitted: 11.07.2025

Accepted: 01.12.2025

DOI: 10.28996/2618-9801-2026-1-73-87

Метаболизм триптофана изменен при иммуноглобулин А нефропатии и ассоциирован с клиническими проявлениями болезни

З.Ш. Кочоян¹, Е.И. Савельева², М.Д. Шачнева², Т.И. Алюшина², О.В. Галкина¹,
В.А. Добронравов¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, Российская Федерация

² ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России,
188663, Ленинградская обл., г.п. Кузьмоловский, ст. Капитолово, 93, Российская Федерация

Для цитирования: Кочоян З.Ш., Савельева Е.И., Шачнева М.Д. и соавт. Метаболизм триптофана изменен при иммуноглобулин А нефропатии и ассоциирован с клиническими проявлениями болезни. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):73-87. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-73-87

Tryptophan metabolism is altered in immunoglobulin A nephropathy and is associated with clinical manifestations of the disease

Z.Sh. Kochoyan¹, E.I. Savelieva², M.D. Shachneva², T.I. Alyushina², O.V. Galkina¹, V.A. Dobronravov¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State medical university,
6-8 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology,
188663, Leningrad Region, 93, Kuzmolovskoye, Russian Federation

For citation: Kochoyan Z.Sh., Savelieva E.I., Shachneva M.D. et al. Tryptophan metabolism is altered in immunoglobulin A nephropathy and is associated with clinical manifestations of the disease. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):73-87. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-73-87

Резюме

Катаболизм ароматических аминокислот тесно связан с иммунным ответом, а их метаболиты играют роль молекулярных мессенджеров, обеспечивающих коммуникацию между микробиомом и иммунным статусом хозяина. Отдельные исследования позволяют предполагать, что патогенез иммуноглобулин А нефропатии (IgAN) может быть связан с изменениями метаболических путей триптофана (Trp).

Цель: проверка гипотезы о вероятных изменениях метаболизма Trp при IgAN средствами нецелевой и целевой метаболомики.

Материалы и методы: в когортное исследование включено 113 пациентов с клинико-морфологическим диагнозом первичной IgAN, которая состояла из двух подгрупп с разной выраженностью функциональных и структурных повреждений органа: с активным/прогрессирующим процессом, не получавших лечения (подгруппа IgAN-A, n=85); с неактивной IgAN/ремиссией (подгруппа IgAN-R, n=28). Контрольные группы включали добровольцев без патологии почек (К1, n=31) и пациентов с невоспалительными гломерулопатиями (К2, n=33). Нецелевое и целевое метаболомные исследования сыворотки крови выполнены методом высокоэффективной жидкостной

Адрес для переписки: Добронравов Владимир Александрович
e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Corresponding author: Vladimir A. Dobronravov
e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

<https://orcid.org/0000-002-7179-5520>

хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) высокого разрешения в режиме положительной и отрицательной ионизации. Оценивали межгрупповые различия исследуемых метаболитов и анализировали их связи с клиническими параметрами.

Результаты: Нецелевой анализ масс-спектрометрических данных показал, что у пациентов с IgAN обмен триптофана был обогащен среди иных путей метаболизма. Достоверные различия установлены в интенсивностях сигналов кинуреновой кислоты (КynA), кинуренина (Кyn), 5-гидрокситриптофана (HTrp), 3-гидроксиантраниловой кислоты, триптамина и индол-3-молочной кислоты (ILA), что указывает на изменения в серотониновом, кинурениновом и индолном путях метаболизма. Целевые исследования показали, что концентрации Trp и его метаболитов существенно отличались у пациентов с IgAN (общая группа, n=113) от контрольных групп. В сравнении с подгруппой IgA-R субъекты с IgAN-A имели более высокие уровни, соотношений КynA:Кyn, Кyn:Trp, КynA:Trp и HTrp:Trp, наряду со снижением триптофана и индоксиуксусной кислоты. В группе IgAN-A выявлены разнообразные связи Trp и его метаболитов с клиническими параметрами. За исключением Trp и индол ацетата (IAA), метаболиты путей Trp отрицательно коррелировали с расчетной скоростью клубочковой фильтрации, артериальным давлением и возрастом. Негативные связи с протеинурией и положительные с уровнем альбумина сыворотки крови имели триптофан и индолацетат. Концентрации триптофана и IAA были обратно связаны с протеинурией и прямо – с уровнем альбумина сыворотки крови; направленность ассоциаций этих клинических показателей и отношений HTrp, Кyn, КynA, NA и ILA к триптофану была противоположной.

Выводы: у пациентов с IgAN очевидны изменения метаболизма триптофана, которые связаны с клиническими проявлениями болезни и могут играть существенную роль в ее патогенезе.

Ключевые слова: метаболизм триптофана, иммуноглобулин А нефропатия, кинуренин, кинуреновая кислота, 5-гидрокситриптофан, индол-3-молочная кислота, хромато-масс-спектрометрия

Abstract

Background: the catabolism of aromatic amino acids is closely linked to the immune response. Their metabolites act as molecular messengers, facilitating communication between the microbiome and the immune system. Selected studies suggested that the pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) may be associated with alterations in tryptophan (Trp) metabolic pathways.

Aim: to test the hypothesis about probable changes in Trp metabolism in IgAN using untargeted and targeted metabolomics analyses.

Materials and methods: the cohort study included 113 patients with a clinical and morphological diagnosis of primary IgAN, comprised two subgroups: with an active/progressive process who did not receive treatment (IgAN-A, n=85); with inactive IgAN/remission (IgAN-R, n=28). Control groups included healthy volunteers without kidney disease (K1, n=31) and patients with non-inflammatory glomerulopathies (K2, n=33). Untargeted and targeted metabolomics studies of serum were performed using high-resolution high-performance liquid chromatography with mass spectrometric detection (HPLC-MS) in positive and negative ionisation mode. Intergroup differences in Trp metabolites were assessed, and their associations with clinical parameters were analysed.

Results: untargeted analysis of mass spectrometric data revealed that tryptophan synthesis and metabolism were enriched among other metabolic pathways in patients with IgAN. Significant differences were found in kynurenic acid (KynA), kynurenine (Kyn), 5-hydroxytryptophan (HTrp), 3-hydroxyanthranilic acid, tryptamine, and indole-3-lactic acid (ILA), suggesting alterations in the serotonin, kynurenine, and indole metabolic pathways. Targeted analyses showed that Trp and its metabolites' levels differed significantly in patients with IgAN (overall group, n=113) compared to healthy controls. Compared with the IgA-R subgroup, subjects with IgAN-A had higher levels of KynA:Kyn, Kyn:Trp, KynA:Trp, and HTrp:Trp ratios, alongside decreased tryptophan and indoxyacetic acid (IAA). In the IgAN-A group, diverse associations of Trp and its metabolites with clinical parameters were revealed. Except for Trp and indole acetate, metabolites of the Trp pathway were negatively correlated with estimated glomerular filtration rate (eGFR), blood pressure, and age. Tryptophan and indole acetate had negative associations with proteinuria and positive associations with serum albumin levels. Tryptophan and IAA concentrations were inversely associated with proteinuria and directly with serum albumin levels; the associations of these clinical indicators and the ratios of HTrp, Kyn, KynA, NA and ILA to tryptophan were opposite.

Conclusions: In IgAN patients, apparent alterations in tryptophan metabolic pathways are associated with clinical parameters and may contribute to the pathogenesis of the disease.

Key words: tryptophan metabolism, immunoglobulin A nephropathy, kynurenine, kynurenic acid, 5-hydroxytryptophan, indole-3-lactic acid, HPLC-MS

Введение

Имуноглобулин А нефропатия (IgAN) является наиболее распространенной иммунной гломерулопатией в мире с неблагоприятным прогнозом [1]. При IgAN повреждение почек возникает в результате депозиции в клубочках циркулирующих иммунных комплексов, содержащих полимерный иммуноглобулин А1 (IgA1), в норме секретируемый на поверхность слизистых. Аберрации в структуре IgA1, связанные с перестройкой шарнирного участка секреторного IgA1 в виде снижения галактозилации О-гликана [2, 3], приводят к изменению конформации молекулы и приобретению свойств аутоантигена [4]. Необходимым условием для гиперпродукции галактозодефицитного IgA1 (Gd-IgA1) является активация иммунных реакций слизистых и нарушение процессов его секреции [5, 6]. Увеличение пула Gd-IgA1 в циркуляции приводит к образованию к нему аутоантител, формированию Gd-IgA1-содержащих иммунных комплексов (ИК) и их депозиции в гломерулярных структурах [7, 8, 9], приводя к повреждению органа и формированию типичной морфологической картины болезни [10, 11].

В целом, патогенез IgAN связан с альтерациями реципрокного взаимодействия В-клеточного звена мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT) и микробиома [12]. Активация В-клеток MALT может происходить в ответ на антигенную стимуляцию комменсалами и/или патогенными микроорганизмами, составляющими микробиом поверхности слизистых. Состав микробиома зависит не только от эффективности его контроля MALT, но и от поступления нутриентов, в частности незаменимых аминокислот, являющихся субстратами микробного метаболизма [13, 14].

В свою очередь, известно, что бактерии могут определять состояние иммунного ответа, регулируя отдельные субпопуляции иммунцитов и эпителия, через молекулы, являющиеся непосредственными продуктами микробного метаболизма или их производные, образующиеся в клетках хозяина [14, 15, 16]. Таким образом, модуляция состава микробиома слизистых и ассоциированных с ним метаболических альтераций локального и системного метаболома представляется стратегией, которая может существенно изменить течение и улучшить прогноз IgAN. Пробел в понимании деталей этого взаимодействия является препятствием для разработки новых подходов к терапии IgAN, которая сейчас ограничивается поддерживающим лечением или малоэффективной эмпирической иммуносупрессией глюкокортикоидами [17].

Катаболизм ароматических аминокислот тесно связан с иммунным ответом [18], а их метаболиты играют роль молекулярных мессенджеров, обеспечивающих коммуникацию между микробиомом и иммунным статусом хозяина [19]. Нарушение ре-

гуляции метаболизма триптофана (Trp) может играть существенную роль в иммунопатогенезе различных заболеваний, включая болезни почек [20]. Отдельные исследования позволяют предполагать, что патогенез IgAN может быть связан с изменениями метаболических путей триптофана [13, 16]. В рамках пилотного эксперимента мы также ранее показали, что концентрации Trp и продуцируемого микробиомом его метаболита индолуксусной кислоты (IAA) в сыворотке крови пациентов с диагнозом IgAN практически синхронно понижены на 25-30% в сравнении со здоровыми добровольцами [21].

Целью представляемого поискового исследования была проверка гипотезы о вероятных изменениях метаболизма Trp при IgAN средствами нецелевой метаболомики и целевым определением Trp и его основных метаболитов в сыворотке крови у пациентов с активным течением IgAN и в условиях ремиссии, а также у здоровых добровольцев и пациентов с другой патологией почек.

Материалы и методы

Дизайн и группы исследования

В когортное исследование включено 113 пациентов с клинико-морфологическим диагнозом первичной IgAN, подтвержденным типичными морфологическими изменениями почечной ткани, полученной в результате проведения прижизненной биопсии органа, и необходимыми клиническими данными. Основными критериями невключения во избежание влияния иных, неассоциированных с IgAN, факторов на состояние иммунитета и метаболома были: расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <20 мл/мин/1,73 м², любые острые заболевания инфекционной или неинфекционной природы в предыдущие 3 месяца, сахарный диабет, тяжелая неконтролируемая гипертензия (диастолическое артериальное давление \geq 110 мм рт.ст. и/или систолическое артериальное давление \geq 160 мм рт.ст.), иные аутоиммунные болезни, злоупотребление алкоголем, психические заболевания. Кроме того, мы не включали субъектов, получавших антибиотики, высокие дозы глюкокортикоидов и/или иммунодепрессантов, пробиотики и/или пребиотики в течение, как минимум, трех месяцев до включения в исследование. Все участники исследования подтвердили, что в течение, по крайней мере, последнего месяца заметных изменений в питании и приеме лекарств не было.

Экспериментальная группа состояла из двух подгрупп с разной выраженностью функциональных и структурных повреждений органа: с активным/прогрессирующим процессом, представленная инцидентными пациентами, не получавшими лечения (группа IgAN-A, n=85); с неактивной IgAN/ремиссией после проведенной терапии (группа IgAN-R, n=28).

Контрольные группы: группа негативного контроля (K1) включала добровольцев без патологии почек (n=31); в группу позитивного контроля включены пациенты с иммуноопосредованными гломерулопатиями – мембранозной нефропатией (n=24) и фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n=9) (группа K2, n=33).

Клинические показатели

Исходно и по окончании периода наблюдения регистрировали рутинные демографические и антропометрические показатели (пол, возраст, индекс массы тела – ИМТ), а также клинические индексы, отражающие тяжесть повреждения почек: среднее артериальное давление (АД), рСКФ (по уравнению СКД-EPI), суточную протеинурию, гематурию, уровни С3 и С4 фракций комплемента, альбумина и иммуноглобулинов А (IgA), G, М сыворотки крови (табл. 1).

Концентрации креатинина (модифицированным методом Яффе с прослеживаемостью калибратора до NIST SRM914a) и альбумина в сыворотке крови,

а также содержание общего белка в моче (пирогалловым красным) определяли на анализаторе DxS 700AU (Beckman Coulter, США) диагностическими тест-системами того же производителя. Концентрации С3 и С4 компонентов комплемента и иммуноглобулины в сыворотке крови определяли нефелометрическим методом с использованием реактивов и анализатора Image 800 (Beckman Coulter, США). Эритроцитурию оценивали методом цифровой микроскопии с помощью автоматизированной системы анализа мочи EU-5600 (Mindray, Китай).

Все лабораторные исследования проводили в день получения образцов крови.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

Образцы крови (6 мл в пробирке) для проведения ИФА брали из локтевой вены и оставляли для свёртывания в течение 30 минут при комнатной температуре. Сыворотку отделяли центрифугированием (10 минут при 3000 об/мин), аликвотировали и замораживали при температуре -80°C до проведения анализа.

Таблица 1 | Table 1

Клинико-демографические и иммунологические показатели в группах исследования
Clinical, demographical and immunological parameters in the study groups

Показатель	IgAN активность	IgAN ремиссия	Контроль 1	Контроль 2	Panova
n	85	28	31	33	-
Возраст, годы	37±11	39±9	30±12	42±14	0,004
Мужской пол, %	60.0	46.4	42.5	61.8	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	26.5±5.0	25.1±7.8	25.5±5.0	27.8±4.0	0,15
Среднее АД, мм рт.ст.	96±9	92±7	90±4	96±6	<0,0001
рСКФ _{СКД-EPI} , мл/мин/1,73 м ²	70±24	59±20	95±16	87±25	<0,0001
Суточная протеинурия, г	2.07 (1.20; 3.65)	0.74 (0.35; 1.09)	0.13 (0.05; 0.18)	7.92 (2.72; 9.90)	<0,0001
Альбумин сыворотки крови, г/л	40.1±4.7	41.7±4.9	43.6±3.7	28.0±8.8	<0,0001
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	22 (11; 50)	2 (1; 3)	0 (0; 0)	3 (1;10)	<0,0001
IgA, г/л	3.10 (2.59; 3.91)	2.81 (1.98; 3.40)	1.34 (1.05; 1.34)	1.95 (1.47; 2.47)	<0,0001
IgM, г/л	1.15 (0.77; 1.63)	1.29 (0.97; 1.83)	0.64 (0.61; 0.64)	1.08 (0.81; 1.68)	0,15
IgG, г/л	9.41 (8.11; 11.60)	9.62 (7.96; 12.90)	10.70 (10.70; 12.90)	5.21 (3.40; 8.57)	<0,0001
С3-фракция комплемента, г/л	1.020 (0.888; 1.160)	0.962 (0.856; 1.095)	0.941 (0.906; 1.100)	1.190 (0.937; 1.290)	0,043
С4-фракция комплемента, г/л	0.242 (0.187; 0.306)	0.209 (0.181; 0.245)	0.273 (0.205; 0.283)	0.283 (0.250; 0.329)	0,006
sICAM, ng/ml	333 (282; 408)	304 (266; 390)	371 (333; 417)	277 (242; 352)	0,015
BAFF, pg/ml	1098 (936; 1266)	1127 (984; 1288)	1357 (1106; 1568)	1121 (938; 1363)	0,019
LPS, pg/ml	225 (170; 276)	202 (171; 264)	177 (170; 257)	257 (200; 321)	0,013
slgA, pg/ml	411 (150; 635)	231 (129; 322)	170 (37; 424)	373 (270; 526)	0,005
GD-IgA, ng/ml	7227 (4655; 9978)	4795 (3675; 7618)	3146 (2023; 4152)	3205 (2199; 4168)	<0,0001

Примечание. АД – артериальное давление; ИМТ, индекс массы тела; контроль 1, контрольная группа здоровых субъектов; контроль 2, контрольная группа неIgAN болезней почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; IgAN, иммуноглобулин А-нефропатия; IgA, иммуноглобулин А; IgG, иммуноглобулин G; IgM, иммуноглобулин M; С3 – С3 фракция комплемента; С4 – С4 фракция комплемента; BAFF – активирующий фактор В-клеток (ELISA); GD IgA – галактозодефицитный полимерный иммуноглобулин А1 в сыворотке крови (ELISA); LPS – липополисахариды (ELISA); sICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1-го типа (ELISA); slgA – секреторный иммуноглобулин А в сыворотке крови (ELISA)

Значения представлены как доли/проценты (от всех случаев в группе, если не указано иное) или как среднее значение с его стандартным отклонением (M±SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me (25%; 75%)].

Note. BP – blood pressure; BMI, body mass index; Control 1, healthy control group; Control 2, non-IgAN kidney disease control group; eGFR – estimated glomerular filtration rate; IgAN, immunoglobulin A-nephropathy; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; С3 – С3 complement fraction; С4 – С4 complement fraction; BAFF – B-cell activating factor (ELISA); GD IgA – galactose-deficient polymeric immunoglobulin A1 in serum (ELISA); LPS – lipopolysaccharides (ELISA); sICAM-1 – intercellular adhesion molecule type 1 (ELISA); slgA – secretory immunoglobulin A in serum (ELISA)

Values are mean ± SD, median (interquartile range), or percentages unless otherwise indicated

В полученных образцах сыворотки крови методом твердофазного ИФА определяли секреторный IgA (sIgA), фактор активации В-клеток (BAFF), галактозодефицитный IgA1 (Gd-IgA1), молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1), липополисахариды (LPS) с использованием нижеуказанных наборов в соответствии с инструкциями производителей: Human Secretory Immunoglobulin A (sIgA) ELISA Kit, (Abbexa LTD, Cambridge, Великобритания); Human BAFF Instant ELISA Kit (ThermoFisher Scientific, США); Gd-IgA1 Assay Kit-IBL (Immunobiological Laboratories Co., Ltd., Япония); Enzyme-linked Immunosorbent Assay for quantitative detection of human sICAM-1, (ThermoFisher Scientific, США); Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Lipopolysaccharide (LPS) (CLOUD-CLONE, Китай). Измерение оптической плотности проводили при длине волны 450 нм с использованием планшетного ридера LisaScan EM (Erba Lachema s.r.o., Чешская республика).

Метаболомные исследования

Нецелевое и целевое метаболомные исследования сыворотки крови выполнены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения (ВЭЖХ-МС ВР). Анализ проводили на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 с масс-спектрометрическим детектором Q Exactive Orbitrap (Thermo Fisher Scientific, США) с источником ионизации электрораспылением (ESI). Хроматографическое разделение компонентов осуществляли на колонке Zorbax SB-C8 длиной 15 см, внутренним диаметром 4.6 мм, с размером частиц 1.8 мкм (Agilent Technologies, США).

Условия хроматографического разделения: температура термостата колонки – 35°C; подвижная фаза А – 0,1% муравьиная кислота в деионизированной воде, подвижная фаза В – ацетонитрил; скорость потока подвижной фазы – 0,4 мл/мин; использовали два градиента элюирования: 0-0,5 мин (10% В), 0,5-10 мин (от 10% В до 90% В), 10-15 мин (90% В), 15-15,1 мин (от 90% В до 10% В), 15,1-20 мин (10% В) для нецелевого метаболомного исследования и 0-0,5 мин (10% В), 0,5-8 мин (от 10% В до 90% В), 8-10 мин (90% В), 10-10,1 мин (от 90% В до 10% В), 10,1-14 мин (10% В) для количественного определения триптофана и его метаболитов. Объем вводимой пробы – 5 мкл; время анализа одной пробы – 20 мин (нецелевое исследование) и 15 минут (целевое исследование).

Анализировали концентрации в сыворотке крови триптофана (Trp) и метаболитов: кинуренина (Kyn), кинуреновой кислоты (KynA), 5-гидрокситриптофана (HTrp), никотинамида (NA), индолмолочной кислоты (ILA), индолуксусной кислоты (IAA), индоксил сульфата (IS); никотина-

мида (NA), а для дополнительной оценки активации отдельных путей метаболизма триптофана использовали соотношения концентраций отдельных метаболитов.

Для определения концентраций метаболитов триптофана в сыворотке крови использовали метод абсолютной градуировки с внутренним стандартом изотопно меченым Trp (Trp D5). Оптимальные масс-спектрометрические параметры: температура капилляра – 380°C; расход защитного газа – 50 psi; расход вспомогательного газа – 17 psi; напряжение на капилляре – 3.5 кВ; масс-спектральное разрешение – 30000; режим детектирования (целевое метаболомное исследование) – определение положительно заряженных ионов с m/z 221,0920 (HTrp), m/z 209,0920 (Kyn), m/z 205,0972 (триптофан, Trp), m/z 210,1280 (триптофан D5, Trp D5), m/z 176,0706 (индолуксусная кислота, IAA), m/z 123,0553 (никотинамид) и отрицательно заряженных ионов с m/z 212,0023 (индоксилсульфат, IS), m/z 188,0353 (кинуреновая кислота, KynA), m/z 204,0660 (индолмолочная кислота, ILA).

Разведочный нецелевой анализ метаболома был проведен у 65 субъектов (15 здоровых лиц и 50 пациентов с активностью IgAN). Функциональный анализ масс-спектрометрических данных, полученных методом нецелевой метаболомики, проводили с использованием алгоритма анализа путей обогащения (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) с картированием метаболитов на биологических путях с использованием биологической базы данных KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes).

Реактивы и стандартные образцы: дитиотреитол (Servicebio, 3483-12-3), ацетонитрил (Panreac, кат. №221881.1611), метанол для ВЭЖХ (J.T. Baker, кат. №8402), муравьиная кислота (Sigma, кат. №251364), DL-триптофан (Sigma-Aldrich, 54-12-6), гидрокситриптофан (Sigma-Aldrich, 4350-09-8), кинуренин (Sigma-Aldrich, 484-78-6), кинуреновая кислота (Sigma-Aldrich, 492-27-3), индолуксусная кислота (Sigma-Aldrich, 87-51-4), индолмолочная кислота (Sigma-Aldrich, 832-97-3), триптофан D5 (Santa Cruz Biotechnology, 62595-11-3).

Статистический анализ

Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом ($Me - 25\%; 75\%$) в зависимости от распределения признака. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи t -критерия Стьюдента, U -теста Манна-Уитни, χ^2 -критерия Пирсона и дисперсионного анализа. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена.

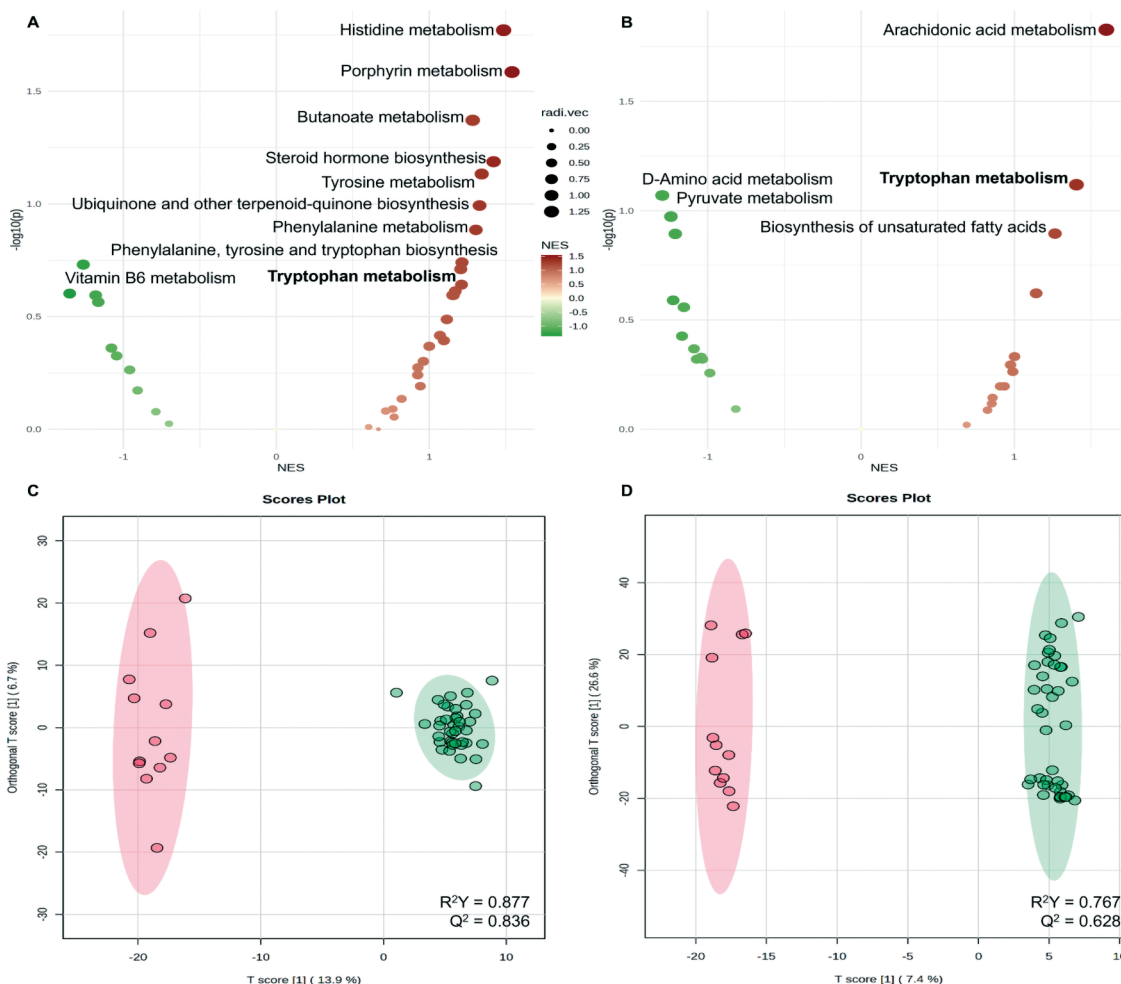


Рис. 1. Нецелевой анализ метаболома пациентов с IgAN-A и здоровых лиц. Результаты GSEA для метаболитов, картированных на биологических путях KEGG: ВЭЖХ-МС ВР с положительной ионизацией (A) и с отрицательной ионизацией (B); графики счетов OPLS-DA для ВЭЖХ-МС ВР с положительной (C) и отрицательной ионизацией (D). Зеленые кружки – группа IgAN, красные – здоровые субъекты.

Fig. 1. Untargeted metabolome analysis of IgAN-A patients and healthy controls. GSEA results for metabolites mapped to KEGG pathways: positive ionization (A) and negative ionization (B) HPLC-MS; OPLS-DA score plots for positive ionization (C) and negative ionization (D) HPLC-MS. Green circles represent the IgAN group, red circles represent healthy controls.

Для минимизации потенциального конфаундинга и смещения оценок сравнительного анализа изучаемых показателей в подгруппах IgAN были применены расчеты «индекса соответствия» (PS, propensity score) – вероятности ремиссии болезни с учетом пола, возраста, ИМТ и рСКФ. Далее PS использовали для формирования групп сравнения IgAN-A и IgAN-R в соотношении ~2:1 (PS matching, PSM).

Различия, коэффициенты регрессии считали достоверными при значении $p < 0,05$. Для всех анализов использовали статистический пакет R Project for Statistical Computing версии 4.3.1.

Анализ масс-спектрометрических данных, включая обнаружение пиков, выравнивание и нормализацию, а также статистический и функциональный анализ обогащения, проводили с использованием ресурса MetaboAnalyst 6.0.

Результаты

Нецелевой метаболомный анализ

Функциональный анализ масс-спектрометрических данных, полученных методом нецелевой метаболомики с использованием алгоритма анализа путей обогащения GSEA и базы данных KEGG для картирования метаболитов на биологических путях показал, что среди иных путей обмена метаболизм триптофана был обогащен как при положительной (ESI+), так и при отрицательной (ESI-) ионизации (рис. 1A-B). Пациенты с IgAN имели значительные отличия в метаболическом профиле от здоровых лиц в моделях OPLS-DA (в режимах положительной и отрицательной ионизации) (рис. 1C-D).

Значительный вклад в обогащение метаболического пути Trp вносили кинуреновая кислота (KynA), кинуренин (Kyn) и 3-гидроксикинуренилуксусная кислота

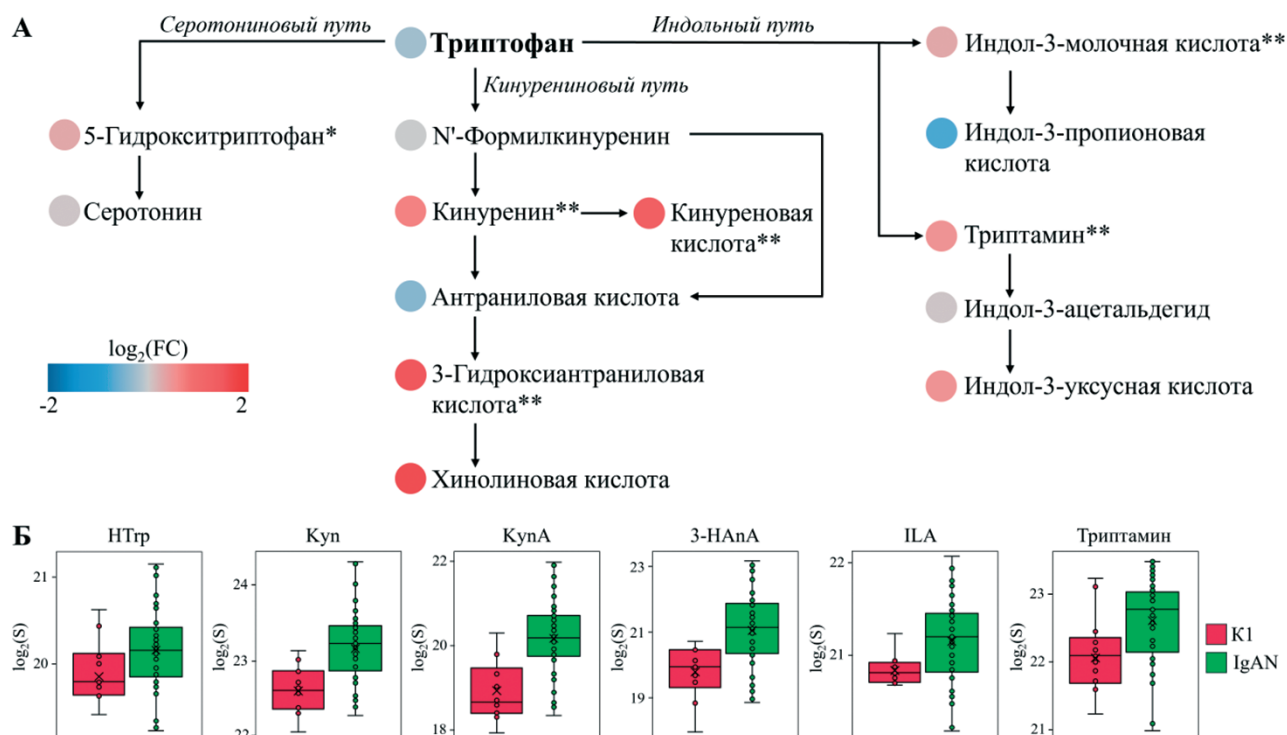


Рис. 2. Изменения путей метаболизма триптофана (А). Цвет кружка указывает на кратность изменения (log₂FC) для метаболита триптофана между IgAN и K1. * – p<0,05; ** – p<0,01; Диаграммы размаха логарифмированных площадей пиков для метаболитов, имеющих достоверные различия (Б).

Примечание. KynA, кинуреновая кислота; Kyn, кинуренин; HTrp, 5-гидрокситриптофан; 3-HAnA, 3-гидроксиантраниловая кислота, ILA, индол-3-молочная кислота.

Fig. 2. Changes in tryptophan metabolic pathways (A). The circle color indicates the fold change (log₂FC) for the tryptophan metabolite between IgAN and K1. * – p<0.05; ** – p<0.01; Log-peak area plots for metabolites with significant differences (B).

Note. KynA, kynurenic acid; Kyn, kynurenine; HTrp, 5-hydroxytryptophan; 3-HAnA, 3-hydroxyanthranilic acid; ILA, indole-3-lactic acid.

(3-HAnA), указывая на изменения в кинурениновом пути метаболизма Trp. 5-гидрокситриптофан (HTrp), а также триптамин и индол-3-молочная кислота (ILA) свидетельствовали об альтерациях серотонинового и индольного путей (рис. 2). Триптофан, серотонин, N'-формилкинуренин, антраниловая кислота, хинолиновая кислота, индол-3-пропионовая кислота, индол-3-ацетальдегид и индол-3-уксусная кислота также вносили вклад в обогащение метаболитического пути Trp, но без достоверных отличий интенсивностей их сигналов от контроля (рис. 2)

Целевые метаболомные исследования.

Сравнительный анализ общей группы IgAN и контрольных групп

Концентрации Trp и его метаболитов, за исключением NA, существенно отличалась у пациентов с IgAN (общая группа, n=113) от контрольных групп. Различия были более очевидными в сравнении с положительным контролем (группа K2, n=33). В сравнении с K1, в группе IgAN были достоверно выше концентрации HTrp, кинуренина, кинуреновой кислоты и индольных производных – индолмолочной

и индолуксусной кислот, а также индоксил сульфата (рис. 3).

Сравнительный анализ подгрупп пациентов с IgAN (ремиссия и активность)

В группе с активным течением IgAN в сравнении с IgA-R были достоверно ниже уровни индоксил сульфата (3331 (2029; 5255) vs 4589 (2921; 6452) нг/мл, p=0,030), индоксилуксусной кислоты (616 (450; 759) vs 767 (598; 1113) нг/мл, p=0,004) и соотношение сумм метаболитов индольного пути и других путей обмена триптофана (4,1 (3,0; 5,9) vs 6,4 (4,4; 8,2), p=0.001).

Учитывая вероятные ассоциации ряда метаболитов с pСКФ, возрастом, полом, ИМТ и АД, для

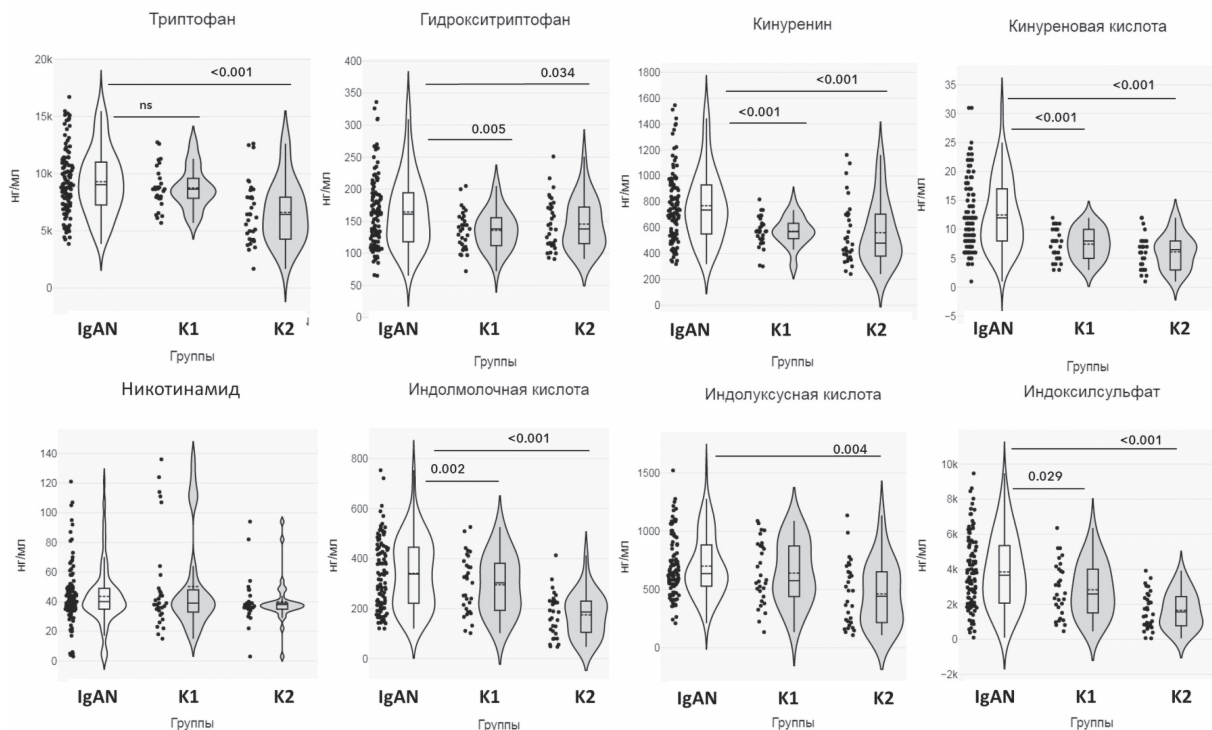


Рис. 3. Уровни триптофана и его метаболитов в сыворотке крови в группах исследования (IgAN, общая группа пациентов с IgAN; K1, здоровые лица; K2, другие гломерулопатии).

Fig. 3. Serum levels of tryptophan and its metabolites in blood serum in the study groups (IgAN, general group of patients with IgAN; K1, healthy individuals; K2, other glomerulopathies).

Таблица 2 | Table 2

Сравнительный анализ индексов метаболизма триптофана в группах исследования
Comparative analysis of tryptophan metabolism indices in the study groups

Соотношения метаболитов	IgAN (n=113)	K1 (n=28)	K2 (n=33)	p (IgAN vs K1)	p (IgAN vs K2)
NA:Kyn	0,059 (0,043; 0,075)	0,072 (0,060; 0,096)	0,078 (0,055; 0,094)	0,0007	0,0009
KynA:Kyn	0,016 (0,012; 0,020)	0,014 (0,011; 0,018)	0,012 (0,008; 0,016)	0,12	0,0037
Kyn:Trp	0,081 (0,062; 0,111)	0,061 (0,050; 0,073)	0,082 (0,061; 0,103)	0,0001	0,86
KynA:Trp	0,001 (0,001; 0,002)	0,001 (0,001; 0,001)	0,001 (0,001; 0,002)	0,0004	0,10
NA:Trp	0,004 (0,003; 0,006)	0,005 (0,003; 0,007)	0,006 (0,004; 0,008)	0,63	0,0014
HTrp:Trp	0,018 (0,012; 0,026)	0,015 (0,012; 0,019)	0,022 (0,015; 0,033)	0,07	0,04
IS:Trp	0,342 (0,210; 0,623)	0,293 (0,172; 0,532)	0,251 (0,136; 0,380)	0,21	0,0063
ILA:Trp	0,037 (0,021; 0,052)	0,030 (0,019; 0,051)	0,029 (0,015; 0,053)	0,44	0,21
IAA:Trp	0,071 (0,049; 0,096)	0,070 (0,047; 0,100)	0,069 (0,041; 0,128)	0,92	0,89
Indoles:Trp	0,451 (0,327; 0,768)	0,439 (0,259; 0,652)	0,357 (0,234; 0,600)	0,22	0,02
Indoles:Others	4,482 (3,174; 6,593)	5,570 (3,470; 7,193)	3,105 (2,061; 4,274)	0,39	0,0005
xTrp:Trp	0,573 (0,404; 0,880)	0,508 (0,341; 0,754)	0,493 (0,353; 0,766)	0,12	0,10

Примечание. xTrp – сумма измеренных метаболитов триптофана всех путей; Indoles – сумма ILA, IAA, IS; others – сумма измеренных метаболитов неиндольных путей; IgAN, общая группа пациентов с IgAN; K1, здоровые лица; K2, другие гломерулопатии.

Note. xTrp – sum of measured tryptophan metabolites of all pathways; Indoles – sum of ILA, IAA, IS; others – sum of measured metabolites of non-indole pathways; IgAN, total group of patients with IgAN; K1, healthy individuals; K2, other glomerulopathies.

снижения эффектов конфаундинга мы провели сравнительные анализы в подгруппах IgAN после PSM. В результате подбора случаев в соотношении 2:1 по-

лучены хорошо сбалансированные группы с признаками активной болезни (n=41) и с ремиссией (n=23), которые не имели различий по этим параметрам.

В сравнении с подгруппой IgA-R субъекты с IgAN-A имели более высокие уровни соотношений КynA:Кyn, Кyn:Trp, КynA:Trp и HTrp:Trp, наряду со снижением концентраций Trp, индоксилуксусной кислоты и соотношения сумм метаболитов индольного и других путей обмена триптофана (рис. 4).

Связи метаболитов триптофана с клиническими параметрами

Анализ проводили в подгруппе пациентов IgAN-A, не получавших лечение с закономерно более высокими уровнями протеинурии и гематурии, а также концентрациями IgA, sIgA и Gd-IgA1 в сыворотке крови (табл. 1).

Выявлены многочисленные разнонаправленные связи изучаемых метаболитов, а также их соотношений, с клиническими и молекулярными показателями, отражающими выраженность болезни (рис. 5).

Все показатели, за исключением триптофана, NA и IAA показали отрицательные корреляции с величиной рСКФ – основного маркера дисфункции почек. Кроме того, 5-гидрокситриптофан, Кyn и КynA коррелировали с возрастом и ИМТ, а Кyn, КynA и индоксимолочная кислота – с величиной среднего АД. Некоторые показатели (триптофан, Кyn, IAA и ILA) были связаны с полом. Концентрации триптофана и IAA были обратно связаны с протеинурией и прямо – с уровнем альбумина сыворотки крови; характер ассоциаций этих клинических показателей и отношений HTrp, Кyn, КynA, NA и ILA к триптофану был противоположный. Также уровень IAA был негативно ассоциирован с выраженностью гематурии. С sICAM прямо коррелировали концентрации индоксил сульфата, Кyn и индекс Кyn:Trp, а обратно – соотношение NA:Кyn (рис. 5).

Индоксил сульфат, Кyn и индекс Кyn:Trp демонстрировали положительные связи с sICAM, а соот-

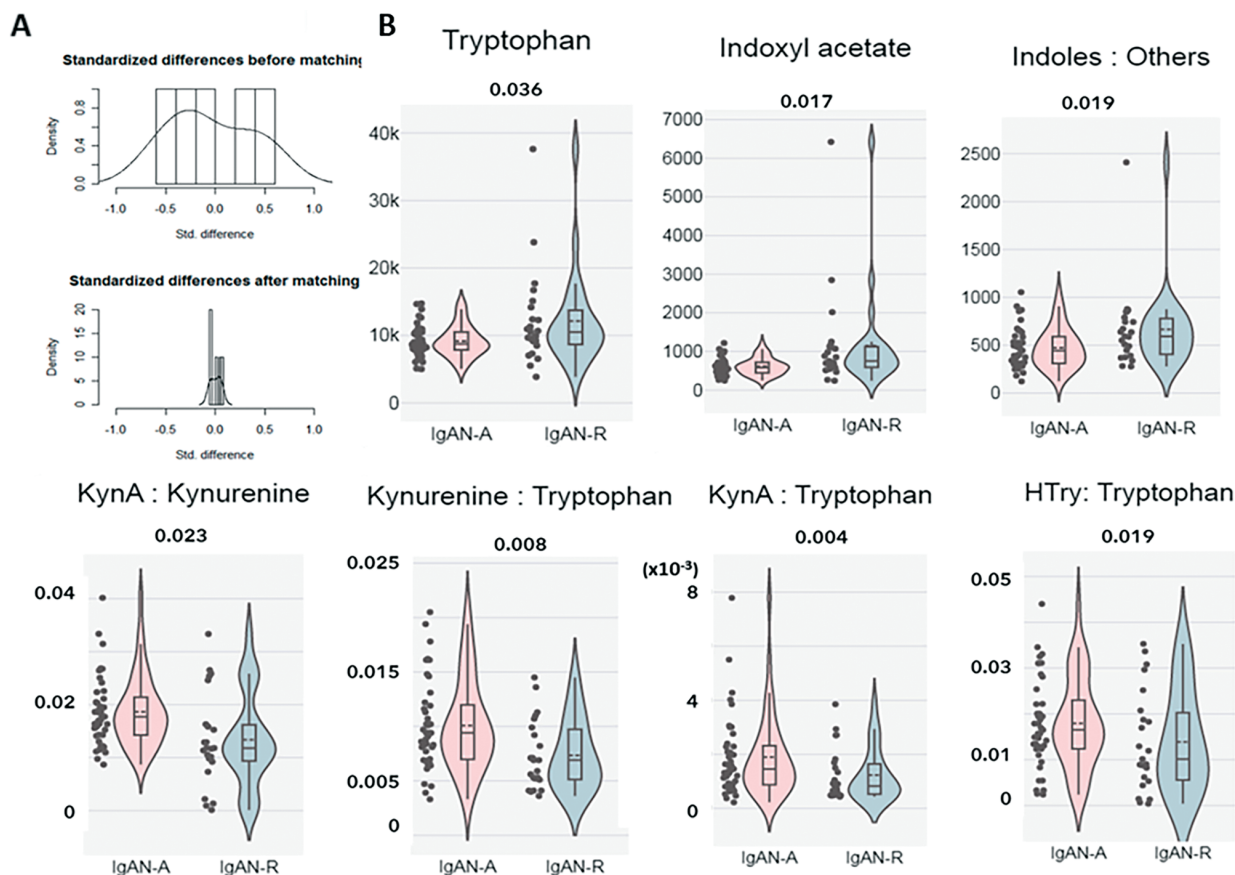


Рис. 4. Сравнительный анализ метаболитов триптофана и их соотношений в группах активности и ремиссии IgA-нефропатии сопоставленных по PSM. На рисунке 1A приведены стандартизированные разницы средних значений до и после проведения PSM; 1B, концентрации триптофана, индоксил сульфата и соотношения отдельных метаболитов в группах активности и ремиссии IgA-нефропатии.

Примечание: Indoles:others – отношение суммы ILA, IAA, IS к сумме Кyn, КynA, NA, HTrp; Ниже подзаголовков приведены значения p для межгрупповых различий.

Fig. 4. Comparative analysis of tryptophan metabolites and their ratios in PS-matched active IgA nephropathy group and remission group. Figure 1A shows the standardized differences in mean values before and after PSM; Figures 1B, serum concentrations of tryptophan and indoxyl sulfate, and the ratios of selected metabolites in the IgA nephropathy activity and remission groups.

Note: Indoles:others – the ratio of the sum of ILA, IAA, IS to the sum of Kyn, KynA, NA, HTrp; P-values for differences are given below the subheadings.

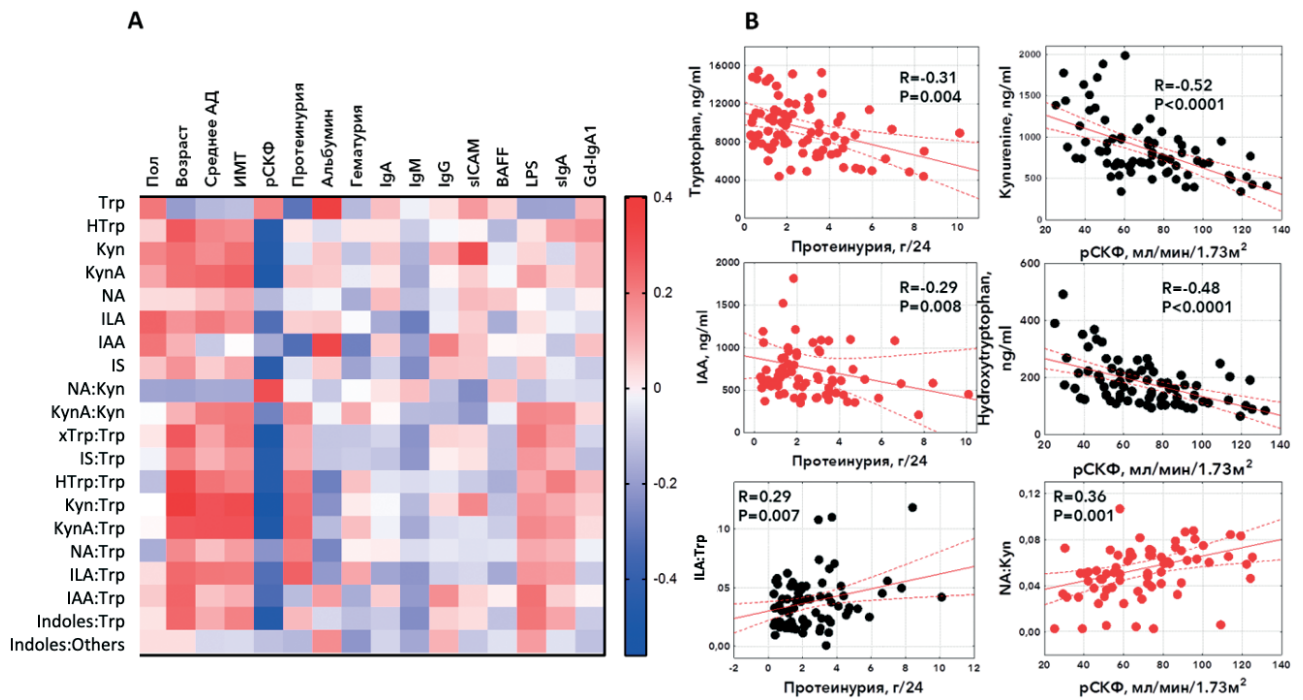


Рис. 5. Взаимосвязи метаболитов триптофана и их соотношений в группе активности IgA-нефропатии с клиническими показателями. А, тепловая карта корреляционных коэффициентов Спирмена; В, корреляции отдельных метаболитов или их соотношений с протеинурией и рСКФ.

Fig. 5. Relationships between tryptophan metabolites and their ratios in the group with clinical parameters in active IgA nephropathy (IgAN-A). А, Spearman correlation coefficient heat map; В, correlations of metabolites or their ratios with proteinuria and eGFR.

ношение NA:Kyn – отрицательную. Направленность связей других клинических параметров с метаболизмом триптофана и корреляции отдельных параметров отражены на рисунке 5 (В).

Обсуждение

При разведочном нецелевом анализе установлено, что метаболизм триптофана занимает важное место среди других существенных метаболических отклонений при IgAN. Также были обнаружены значительные различия в интенсивностях сигналов кинуреновой кислоты (KynA), кинуренина (Kyn), 5-гидрокситриптофана (HTTrp), 3-гидроксиантраниловой кислоты (3-HAпA), триптамина и индол-3-молочной кислоты (ILA), что указывало на вероятные изменения в серотониновом, кинурениновом и индольном путях метаболизма триптофана.

Для подтверждения результатов нецелевого анализа и гипотезы исследования было проведено целевое метаболомное исследование молекул, представляющих все основные направления обмена Trp. Проведенные анализы, показав существенные отличия пациентов с IgAN от положительного и негативного контролей по исследованным метаболитам и их соотношениям, в целом позволили подтвердить гипотезу исследования.

С механистических позиций, потенциальная роль метаболитов Trp в патогенезе IgAN может быть объ-

яснена их участием в интеграции барьерной функции эпителия слизистых и регуляцией местного и системного иммунного ответа [22]. Метаболиты Trp могут передавать сигналы через клеточные рецепторы, которые имеют тканеспецифическую экспрессию и контекстно регулируются, связывая метаболические пути и иммунный ответ [23]. Этот сигналинг включает рецептор ароматических углеводов (AhR) и рецептор, сопряженный с G-белком 35 (GPR35). AhR экспрессируется на поверхности лимфоидных клеток MALT – Th17-лимфоцитов, дендритных клеток (ДК), нейтрофилов и макрофагов, снижая сигналы активации иммунитета [24, 25]. Напротив, GPR35-сигналинг может стимулировать нейтрофилы и макрофаги, усиливая их миграцию в зону воспаления [26].

В ходе исследования были определены нижеследующие детали альтераций метаболома при IgAN, которые касались всех 3 основных путей метаболизма Trp (см. рис. 2).

Мы выяснили, что доминирующими в обмене триптофана являются активация кинуренинового пути его метаболизма с увеличением образования кинуренина и кинуреновой кислоты, а также соотношение Kyn:Trp в группах IgAN. Полученные результаты на уровне целевого метаболомного анализа отчасти подтверждают данные ранее выполненного анализа нецелевого метаболома, в котором у пациентов с IgAN был повышен уровень Kyn в сы-

воротке крови в сравнении с мембранозной нефропатией [27].

Потенциальная роль активации кинуренинового пути в патофизиологии IgAN может быть связана с усилением системного и почечного воспалительного ответа. Кинуренины действуют как лиганды для активации AhR и регулируют иммунный ответ [22, 28]. В начальных этапах кинуренинового пути метаболиты Trp участвуют индоламин-2,3- и триптофан-2,3-диоксигеназы (IDO1 и TDO). Экспрессия этих генов в иммунных и эпителиальных клетках индуцирует локальные или системные воспалительные сигналы [29, 30]. Через AhR-сигналинг по механизму обратной связи Kyn может снижать экспрессию воспалительных медиаторов в иммунных и эпителиальных клетках [31] и стимулировать образование T-регуляторов [32]. Также не исключено, что при IgAN этот механизм MALT может снижать T-независимую стимуляцию IgA1-продуцирующих В-клеток за счет торможения дендритных клеток, параллельно стимулируя T-зависимые механизмы, лежащие в основе активации В-клеточного иммунитета при IgAN [12] (см. далее).

Также следует учитывать, что следствием активации образования кинуренина может быть увеличение образования «дистальных» метаболитов, никотинамида динуклеотида (NAD) и NA. В отличие от Kyn и KynA, эффекты NAD-зависимой регуляции T- и В-клеток в иммунопатогенезе IgAN могут иметь протективное значение, судя по негативным корреляциям индексов активации этого пути с клиническими проявлениями болезни (см. рис. 5).

KynA является лигандом AhR, и GPR35 и способен проявлять разные иммунорегулирующие эффекты [33]. Кооперативная продукция KynA эпителием кишки и микробиомом стимулирует миграцию макрофагов, экспрессирующих GPR35+ и использующих KynA в качестве хемокина. Выделяя ИЛ-6, эти клетки могут усиливать местный и системный ответ за счет Th17-поляризации лимфоцитов [34].

В отличие от кинуренинового пути, экспрессия метаболитов индольного пути при IgAN была разнонаправленной: индол-3-уксусная и 3-индолпропионовая кислоты были снижены, а триптамина и ПЛА – повышены. Увеличение концентрации ПЛА может отражать накопление этого кишечного метаболита из-за увеличения активности микробных трансминаз и декарбоксилаз ароматических аминокислот и нарушения трансформации Trp в 3-индолпропионовую кислоту и IAA, регулируемую триптофаназами (см. рис. 2).

Метаболизм Trp до триптамина, 3-индолпропионовой кислоты, ПЛА, IAA и других его индольных производных конститутивно происходит в ряде симбиотических микроорганизмах – *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium sporogenes*, *Ruminococci*, *Staphylococci*, *Providencia* и *Pseudomonas*, представительство которых у пациентов с IgAN

снижено [12, 35]. Следовательно, выявленные закономерности, скорее всего, отражают дисбаланс кишечного микробиома, типичного для пациентов с IgAN [36].

Метаболиты индольного пути, основные лиганды AhR-сигналинга, являются важными факторами регуляции иммунного барьера слизистой оболочки кишечника, способствуя регенерации эпителия и поддержанию её целостности [37]. Напротив, снижение уровня индольных метаболитов, в частности, 3-индолпропионовой кислоты в кишечнике может ослаблять эпителиальный барьер, увеличивать проницаемость и активировать локальное [38, 39] и системное воспаление [39].

Повышение уровня HTrp, и соотношения HTrp:Trp, показанное в целевых и нецелевых анализах, может указывать на активацию серотонинового пути триптофана. Метаболизм HTrp происходит в энтерохромаффинных клетках (ЭХК), а эта молекула может определять мобильность кишки – важный фактор стабильности микробиома. Метаболитом HTrp является 5-гидроксиндолацетат (5-НИАА). Будучи лигандом GPR35, 5-НИАА, продуцируемый ЭХК, тромбоцитами и тучными клетками, вызывает миграцию нейтрофилов и эозинофилов, стимулируя воспаление [40, 41]. Более того, секреция 5-НИАА тучными клетками субэпителиального пространства активирует GPR35+-дендритные клетки, а в целом, HTrp/5-НИАА-опосредованный сигналинг может приводить к усилению синтеза иммуноглобулина А (IgA) плазматическими клетками MALT [42].

Полученные данные позволяют предполагать, что показатели обмена Trp имеют клиническое значение и могут играть роль в патогенезе IgAN. Во-первых, нам удалось показать отчетливые различия по индексам метаболома между ремиссией и активным течением болезни. Последнее было ассоциировано с активацией кинуренинового и серотонинового путей, снижением уровня Trp (вероятно, за счет его потребления) и образования индолов, в частности, IAA. Во-вторых, проведенный в группе IgAN-A анализ показал разнообразные взаимосвязи метаболитов триптофана и клинических индексов, отражающих активность болезни. Обратная связь уровней Trp и IAA с протеинурией и прямая с альбуминемией позволяет предполагать потенциальную протективную роль этих метаболитов при IgAN. Напротив, и увеличение образования индоксилмолочной кислоты представляется неблагоприятным фактором, поскольку повышение концентрации ПЛА в крови было ассоциировано со снижением рСКФ и повышением среднего АД, а соотношения ПЛА:Trp – с увеличением протеинурии и снижением альбумина.

На вероятную роль активации кинуренина и KynA в патогенезе IgAN указывают обнаруженные связи увеличения концентраций метаболитов кинуренинового пути и соотношений Kyn:Trp, KynA:Trp

со снижением рСКФ, повышением АД и экспрессии sICAM, а Kyn:Trp и KynA:Trp также – с протеинурией и снижением альбумина крови. Данные исследований пациентов с другими заболеваниями почек также свидетельствуют о негативном клиническом значении активации кинуренинового пути [43, 44].

Мы предполагаем, что направленность биологических эффектов метаболитов триптофана зависит от контекста механизмов патогенеза болезни почек, ее этиологии, выраженности клинических проявлений, включая степень дисфункции органа, а также состояния локального и системного микробиома. Вероятным сценарием участия Kyn/KynA-зависимого AhR-сигналинга при IgAN может быть локальная иммунодепрессия со снижением необходимого ответа слизистых на воздействие патогенных микробов и увеличением доли последних в кишечном микробиоме. Не исключено, что при IgAN этот механизм вместе с эффектами активации GPR35-сигналинга может снижать T-независимую стимуляцию IgA1-продуцирующих В-клеток за счет торможения дендритных клеток MALT, параллельно стимулируя T-зависимые механизмы, лежащие в основе активации В-клеточного иммунитета при IgAN и увеличения образования Gd-IgA1, наблюдаемого у пациентов с активной болезнью, вне пределов MALT [12].

Представляемое исследование имеет ряд ограничений, связанное с его поисковым характером, которые следует учитывать при интерпретации его результатов. Во-первых, мы применили ограниченный набор метаболитов при целевом анализе, пре-

пятствующий выявлению других возможных альтераций обмена триптофана при IgAN. Во-вторых, одномоментный дизайн исследования позволяет только предполагать причинно-следственные отношения обнаруженных различий и связей метаболизма с патогенезом болезни. В-третьих, кроме применения разных клинических моделей с негативным контролем, клинических параметров и отдельных гуморальных факторов, не были учтены другие кофакторы, потенциально связанные с исследуемыми показателями – состояние кишечного микробиома и субпопуляции иммунных клеток, отражающие вовлечение иммунной системы в развитие IgAN. Эти ограничения делают очевидным необходимость валидации полученных результатов, а также проведения исследований, направленных на оценку вклада альтераций метаболических путей триптофана в прогрессирование болезни.

Заключение

Результаты проведенного поискового исследования и их анализ дают основания считать, что метаболизм триптофана может играть существенную роль в патогенезе IgAN, открывая перспективы для проведения дополнительных исследований. Такие исследования могут привести к разработке принципиально новых подходов к персонализированной молекулярной диагностике и терапии IgAN, основанных на оценке и модуляции эффектов микробиома и метаболизма при этой распространенной иммунопатологии почек с неблагоприятным прогнозом.

Данные об одобрении исследования независимым комитетом по этике:

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическими стандартами институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (протокол № 285 от 26.02.2024). Все пациенты и здоровые добровольцы подписали информированное согласие.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты не подписывали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации. Представленные данные обезличены.

Data on approval of the study by an independent ethics committee:

All procedures performed in the study involving human participants comply with the ethical standards of the institutional and/or national research ethics committee and the 1964 Helsinki Declaration and its subsequent amendments or comparable ethical standards. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 285 dated February 26, 2024). All patients and healthy volunteers signed informed consent.

Informed consent for publication. Patients did not sign a voluntary informed consent form for the publication of medical information. The data provided is anonymized.

Источник финансирования:

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-15-00510 «Альтерации кишечного метаболизма как фактора патогенеза IgA-нефропатии: поисковое исследование».

Funding source:

The study is supported by the Russian Foundation for Scientific Research, grant №23-15-00510 "Intestinal metabolome alteration as a factor in the pathogenesis of IgA nephropathy: an explorative study".

Конфликт интересов:

З.Ш. Кочоян, Е.И. Савельева, М.Д. Шачнева, О.В. Галкина заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В.А. Добронравов получал гонорары за консультирование от компаний AstraZeneca, Bayer и за лекции от AstraZeneca, CSL Vifor, Novartis, Bayer.

Conflict of interests:

Z.Sh. Kochoyan, E.I. Savelieva, M.D. Shachneva, T.I. Alyushina, O.V. Galkina declare no conflict of interest.

V.A. Dobronravov has received consulting fees from AstraZeneca, Bayer and honoraria for lectures from AstraZeneca, CSL Vifor, Novartis, Bayer.

Вклад авторов:

ЗШК – сбор и обработка материала, редактирование; ЕИС – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; МДШ – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; ТИА – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; ОВГ – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; ВАД – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста утверждение окончательного варианта статьи.

Author's contribution:

ZSK – collecting and processing material; EIS – collecting and processing material, statistical analysis of data, writing of the article; MDS – collecting and processing material, statistical analysis of data, writing of the article; TIA – collecting and processing material, statistical analysis of data, writing of the article; OVG – collecting and processing material, statistical analysis of data, writing of the article; VAD – research concept and design, collecting and processing material, statistical analysis of data, writing of the article, editing, approval of the final version of the article.

Информация об авторах:

Кочоян Зинаида Шакроевна – врач-нефролог нефрологического отделения №3 НИИ Нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»; <https://orcid.org/0000-0001-8433-876X>, e-mail: zinshak@gmail.com

Савельева Елена Игоревна – д-р хим. наук, зав. лабораторией аналитической токсикологии ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-3115-9626>, e-mail: saveleva@rihophe.site

Шачнева Мария Дмитриевна – канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории аналитической токсикологии ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-1173-4870>, e-mail: shachneva_mariya@mail.ru

Алюшина Татьяна Игоревна – канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории аналитической токсикологии ФГУП "НИИ ГПЭЧ" ФМБА России, <https://orcid.org/0009-0003-4804-5574>, e-mail: aliushinatatiana@gmail.com

Галкина Ольга Владимировна – доцент, кандидат биологических наук, зав. лабораторией биохимического гомеостаза НИИ Нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, <https://orcid.org/0000-0001-7265-7392>, e-mail: ovgalkina@mail.ru

Добронравов Владимир Александрович – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ Нефрологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Author's information:

Kochoyan Zinaida Shakroevna, <https://orcid.org/0000-0001-8433-876X>, e-mail: zinshak@gmail.com

Savelieva Elena Igorevna, <https://orcid.org/0000-0002-3115-9626>, e-mail: saveleva@rihophe.site

Shachneva Maria Dmitrievna, <https://orcid.org/0000-0003-1173-4870>, e-mail: shachneva_mariya@mail.ru

Alyushina Tatyana Igorevna, <https://orcid.org/0009-0003-4804-5574>, e-mail: aliushinatatiana@gmail.com

Galkina Olga Vladimirovna, <https://orcid.org/0000-0001-7265-7392>, e-mail: ovgalkina@mail.ru

Dobronravov Vladimir Alexandrovich, <https://orcid.org/0000-0002-7179-5520>, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Список литературы

1. Schena FP, Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol* 2018;38:435-442. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
2. Reily C, Ueda H, Huang ZQ et al. Cellular Signaling and Production of Galactose-Deficient IgA1 in IgA Nephropathy, an Autoimmune Disease. *Journal of Immunology Research*.2014. DOI: 10.1155/2014/197548
3. Hiki Y, Odani H, Takahashi M et al. Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2001;59(3):1077-1085. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031077.x
4. Tomana M, Novak J, Julian B et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest*. 1999(1): 73-81. DOI: 10.1172/JCI5535
5. Boyaka PN. Inducing Mucosal IgA: A Challenge for Vaccine Adjuvants and Delivery Systems. *J Immunol*. 2017;199: 9-16. DOI: 10.4049/jimmunol.1601775
6. Muto M, Manfroi B, Suzuki H et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(4):1227-1238. DOI: 10.1681/ASN.2016050496
7. Robert T, Berthelot L, Cambier A et al. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Trend Mol Med*. 2015;12:762-775. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.10.003
8. Ben Mkeaddem S, Benbamou M, Monteiro RC. Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases:

From Mechanisms to New Therapeutic Tools. *Front Immunol.* 2019;10:1-12. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00811

9. Novak J, Julian BA, Tomana M et al. IgA Glycosylation and IgA Immune Complexes in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008;28(1):78-87. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009

10. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368:2402-2414. DOI: 10.1056/NEJMra1206793

11. Novak J, Tomana M, Matousovic K et al. IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int.* 2005;67:504-513. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x

12. Fan Y, Wang Y, Xiao H et al. Advancements in understanding the role of intestinal dysbacteriosis mediated mucosal immunity in IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2024 Jun 21;25(1):203. doi: 10.1186/s12882-024-03646-3

13. Hara T, Meng S, Motooka D et al. H. Deficiencies in methionine, tryptophan, and niacin remodels intestinal transcriptome and gut microbiota in female mice. *Sci Rep.* 2025;15(1):36155. DOI: 10.1038/s41598-025-18046-2

14. Wu L., Tang Z., Chen H et al. Mutual interaction between gut microbiota and protein/amino acid metabolism for host mucosal immunity and health. *Anim Nutr.* 2021;7(1):11-16. DOI:10.1016/j.aninu.2020.11.003

15. Almansour N, Al-Rashed F, Choudhry K et al. Gut microbiota: a promising new target in immune tolerance. *Front Immunol.* 2025;16:1607388. DOI:10.3389/fimmu.2025.1607388

16. Zhao P, Chen Y, Zhou S et al. Microbial modulation of tryptophan metabolism links gut microbiota to disease and its treatment *Pharmacol Res.* 2025;219:107896. DOI:10.1016/j.phrs.2025.107896

17. Добронравов ВА, Мужежская ТО, Лин ДИ и соавт. Иммуноглобулин А-нефропатия в российской популяции: клинико-морфологическая презентация и отдаленный прогноз. *Нефрология.* 2019;23(6):45-60 [Dobronravov VA, Muzhetskaya TO, Lin DI et al. Immunoglobulin A-nephropathy in Russian population: clinical and morphological presentation and long-term prognosis. *Nefrologiya.* 2019;23(6):45-60.]. DOI:10.36485/1561-6274-2019-23-6-45-60 (In Russian)

18. Zhang Q, Chen S, Guo Y et al. Phenylalanine diminishes M1 macrophage inflammation. *Sci. China Life Sci.* 2023;66:2862-2876. DOI:10.1007/s11427-022-2296-0

19. Shin HK, Bang YJ. Aromatic Amino Acid Metabolites: Molecular Messengers Bridging Immune-Microbiota Communication. *Immune Netw.* 2025;25(1):e10. DOI:10.4110/in.2025.25.e10

20. Hui Y, Zhao J, Yu Z et al. The Role of Tryptophan Metabolism in the Occurrence and Progression of Acute and Chronic Kidney Diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2023;67:e2300218. DOI:10.1002/mnfr.202300218

21. Савельева ЕИ, Алюшина ТИ, Шачнева МД и соавт. Метаболическое профилирование сыворотки крови пациентов с иммуноглобулин А-нефропатией методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии высокого разрешения. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2024;69(8):369-376. [Savelieva EI, Alyushina TI, Shachneva MD et al. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2024;69(8):369-376]. DOI:10.51620/0869-2084-20

24-69-8-369-376 (In Russian)

22. Miyamoto K, Sujino T, Kanai T. The tryptophan metabolic pathway of the microbiome and host cells in health and disease. *Int Immunol.* 2024;36(12):601-616. DOI:10.1093/intimm/dxae035

23. Lamas B, Natividad JM, Sokol H. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity. *Mucosal Immunol.* 2018;11(4):1024-1038. DOI:10.1038/s41385-018-0019-2

24. Cella M, Fuchs A, Vermi W, Facchetti F et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature.* 2009;457(7230):722-725. DOI:10.1038/nature07537

25. Kiss EA, Vonarbourg C, Kopfmann S et al. Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. *Science.* 2011;334(6062):1561-1565. DOI:10.1126/science.1214914

26. Wu Y, Zhang P, Fan H, Zhang C et al. GPR35 acts a dual role and therapeutic target in inflammation. *Front Immunol.* 2023;14:1254446. doi: 10.3389/fimmu.2023.1254446

27. Yuchen Q, Yueyuan W, Zhanhong H. Role of metabolic profile as a potential marker to discriminate membranous nephropathy from IgA nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2024;56:635-651. DOI:10.1007/s11255-023-03691-1

28. Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:13. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00013

29. Pallotta MT, Rossini S, Suwier C et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1): an up-to-date overview of an eclectic immunoregulatory enzyme. *FEBS J* 2022;289:6099-6118. DOI: 10.1111/febs.16086

30. Campbell BM, Charych E, Lee AW et al. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. *Front Neurosci* 2014;8:12. DOI: 10.3389/fnins.2014.00012

31. Lanis JM, Alexeev EE, Curtis VF et al. Tryptophan metabolite activation of the aryl hydrocarbon receptor regulates IL-10 receptor expression on intestinal epithelia. *Mucosal Immunol* 2017;10:1133-1144. DOI: 10.1038/mi.2016.133

32. Esser C, Rannig A, Stockinger B. The aryl hydrocarbon receptor in immunity. *Trends Immunol* 2009;30:447-454. DOI: 10.1016/j.it.2009.06.005

33. Huang W, Rui K, Wang X et al. The aryl hydrocarbon receptor in immune regulation and autoimmune pathogenesis. *Journal of Autoimmunity* 2023;138:103049 DOI: 10.1016/j.jaut.2023.103049

34. Miyamoto K, Sujino T, Harada Y et al. The gut microbiota-induced kynurenic acid recruits GPR35-positive macrophages to promote experimental encephalitis. *Cell Rep* 2023;42:113005. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113005

35. Gupta SK, Vyavahare S, Duchesne Blanes IL et al. Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease. *Exp Gerontol.* 2023;183:112319. DOI: 10.1016/j.exger.2023.112319

36. Yao K, Zheng L, Chen W et al. Characteristics, pathogenic and therapeutic role of gut microbiota in immunoglobulin A nephropathy. *Front. Immunol.* 2025. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1438683

37. Sun M, Ma N, He T et al. Tryptophan (Trp) modulates gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor

(AhR). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60:1760-1768. DOI: 10.1080/10408398.2019.1598334

38. *Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W et al.* A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature.* 2017;551:648-652. DOI: 10.1038/nature24661

39. *Venkatesh M.* Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity.* 2014;12:296-310. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.014

40. *De Giovanni M, Tam H, Valet C et al.* GPR35 promotes neutrophil recruitment in response to serotonin metabolite 5-HIAA. *Cell* 2022;185:815-830.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.010

41. *De Giovanni M, Dang EV, Chen KY et al.* Platelets and

mast cells promote pathogenic eosinophil recruitment during invasive fungal infection via the 5-HIAA-GPR35 ligand-receptor system. *Immunity* 2023;56:1548-1560.e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.05.006

42. *De Giovanni M, Vykunta VS, Biram A et al.* Mast cells help organize the Peyer's patch niche for induction of IgA responses. *Sci Immunol* 2024;9:eadj7363. DOI: 10.1126/sciimmunol.adj7363

43. *Liu J.-J, Ching J, Ning Wee H et al.* Plasma Tryptophan-Kynurenine Pathway Metabolites and Risk for Progression to End-Stage Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2023;46:2223-2231. DOI: 10.2337/dc23-1147

44. *Chamieb C LS, Larabi LA et al.* Uncovering the link between kynurenic acid pathway and kidney failure. *Kidney Int Rep.* 2025;10:1404-1414 DOI: 10.1016/j.ekir.2025.02.024

Дата получения статьи: 11.11.2025

Дата принятия к печати: 28.01.2026

Submitted: 11.11.2025

Accepted: 28.01.2026

Клинико-генетические характеристики российских детей с болезнью Дента и синдромом Лоу: опыт одного центра

А.М. Милованова, П.В. Ананьин, Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, А.А. Пушков, К.В. Савостьянов, А.Н. Цыгин

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Российская Федерация

Для цитирования: Милованова А.М., Ананьин П.В., Вашурина Т.В. и соавт. Клинико-генетические характеристики российских детей с болезнью Дента и синдромом Лоу: опыт одного центра. Нефрология и диализ. 2026. 28(1):88-100. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-88-100

Clinical and genetic characteristics of russian children with Dent's disease and Lowe syndrome: a single-center experience

A.M. Milovanova, P.V. Ananin, T.V. Vashurina, O.I. Zrobok, A.A. Pushkov, K.V. Savostyanov, A.N. Tsygin
«National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of Russian Federation,
2/1, Lomonosovsky pr. Moscow, 119991, Russian Federation

For citation: Milovanova A.M., Ananin P.V., Vashurina T.V. et al. Clinical and genetic characteristics of russian children with Dent's disease and Lowe syndrome: a single-center experience. Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):88-100. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-88-100

Резюме

Болезнь Дента и синдром Лоу – наследственные тубулопатии, характеризующиеся низкомолекулярной протеинурией, гиперкальциурией и нефрокальцинозом. Протеинурия может достигать высоких значений, что требует дифференциальной диагностики со стероид-резистентным нефротическим синдромом.

Материалы и методы: на базе нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за период с 2010 по 2025 годы наблюдался 41 ребенок с болезнью Дента или синдромом Лоу. Болезнь Дента 1 типа подтверждена у 29 детей (71%), 2 типа – у 3 детей (7%), 3 типа – у 3 детей (7%). Синдром Лоу диагностирован у 6 детей (15%).

Результаты: у всех детей отмечалась низкомолекулярная протеинурия – от 139 до 3653 мг/м²/сут., медиана 1590 (952; 2248) мг/м²/сут. УЗ-признаки нефрокальциноза отмечены у 61% пациентов, гиперкальциурия также отмечена в 66% случаев.

По результатам молекулярно-генетического исследования лишь у троих детей не найдено причинных вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL*. Среди обнаруженных патогенных вариантов практически все были уникальны, лишь один вариант *CLCN5 c.2320C>T* отмечен у пары неродственных детей.

К моменту написания статьи (средний возраст составил 9 лет 8 мес., SD 5 лет 1 мес.) снижение функции почек по клубочковой фильтрации отмечено у 41% пациентов, при этом потребность в заместительной почечной терапии возникла лишь у 1 ребенка (2%). Мы не выявили корреляций

Адрес для переписки: Милованова Анастасия Михайловна
e-mail: Milovanova.am@nczd.ru

Corresponding author: Anastasiia M. Milovanova
e-mail: Milovanova.am@nczd.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>

между снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и максимальным уровнем протеинурии, наличием нефрокальциноза, задержкой физического развития. Выявлена корреляция Z-score роста с уровнем суточной протеинурии ($\rho=-0,451, p<0,01$).

Выводы: диагноз болезни Дента и синдрома Лоу может быть выставлен клинически по результатам лабораторно-инструментальных методов исследования.

С учетом большого разнообразия выявленных вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL* оценка генотип-фенотипических корреляций сложна и требует дальнейшего исследования на больших выборках.

Ключевые слова: болезнь Дента, синдром Лоу, низкомолекулярная протеинурия, нефрокальциноз, наследственные болезни почек

Abstract

Dent disease and Lowe syndrome are hereditary tubulopathies characterized by low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, and nephrocalcinosis. Proteinuria may reach high levels, necessitating differential diagnosis with steroid-resistant nephrotic syndrome.

Materials and Methods: from 2010 to 2025, 41 children with Dent disease or Lowe syndrome were followed at the Nephrology Department of the National Medical Research Center for Children's Health. Dent disease type 1 was confirmed in 29 children (71%), type 2 in 3 children (7%), and type 3 in 3 children (7%). Lowe syndrome was diagnosed in 6 children (15%).

Results: all children exhibited low-molecular-weight proteinuria, ranging from 139 to 3,653 mg/m²/day, with a median of 1,590 (952; 2248) mg/m²/day. Ultrasound signs of nephrocalcinosis were observed in 61% of patients, and hypercalciuria was detected in 66%.

Molecular genetic testing identified causative variants in the *CLCN5* and *OCRL* genes in all but three children. Nearly all detected pathogenic variants were unique; only one variant, *CLCN5 c.2320C>T* was found in two unrelated children.

At the time of analysis (mean age 9 years 8 months, SD 5 years 1 months), decreased renal function was present in 41% of patients. Renal replacement therapy was required in only one child (2%). No correlations were found between decreased estimated GFR and maximum proteinuria level, presence of nephrocalcinosis, or growth retardation. However, a significant correlation was observed between growth Z-score and the daily proteinuria level ($\rho=-0.451, p<0.01$).

Conclusions: Dent disease and Lowe syndrome can be clinically based on laboratory and instrumental findings, with molecular genetic testing confirming the diagnosis.

Given the wide variety of variants identified in the *CLCN5* and *OCRL* genes, establishing genotype-phenotypic correlations is challenging and requires further investigation in larger cohorts.

Key words: Dent disease, Lowe syndrome, low-molecular-weight proteinuria, nephrocalcinosis, hereditary kidney diseases

Болезнь Дента и синдром Лоу – наследственные тубулопатии, характеризующиеся наличием низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурией, нефрокальцинозом, прогрессирующим снижением функции почек по клубочковой фильтрации [1, 2]. Помимо указанных изменений нозологические формы могут проявляться признаками синдрома де Тони-Дебре-Фанкони – полиурией, глюкозурией, фосфатурией, гипокалиемией, ацидозом. У половины пациентов хроническая болезнь почек (ХБП) прогрессирует до 5 стадии в возрасте между 25 и 50 годами [3, 4]. В отличие от болезни Дента, имеющей лишь почечные проявления, для синдрома Лоу характерны также врожденная катаракта, мышечная гипотония, задержка моторного и психоречевого развития (Рисунок 1, 2). Данные состояния схожи не только клинической картиной – оба заболевания характеризуются X-сцепленным рецессивным наследованием, соответственно, поражают мальчиков, однако описаны случаи низкомолекуляр-

ной протеинурии и умеренного снижения функции почек по клубочковой фильтрации у взрослых женщин-носителей [4, 5]. Если в основе болезни Дента лежит патогенный вариант в генах *CLCN5* или *OCRL* (1 и 2 типы, соответственно), то синдром Лоу обусловлен патогенным вариантом в гене *OCRL*.

В настоящее время отсутствуют четкие данные о неравномерном распределении мутаций по экзонам гена *CLCN5*, ассоциированных с болезнью Дента 1 типа. В литературе не описаны достоверные «горячие точки» [6]. Согласно нашему наблюдению, мутации чаще выявлялись в 11 и 12 экзонах гена *CLCN5*. Варианты, приводящие к болезни Дента 2 типа, преимущественно расположены в экзонах 1-15, а при синдроме Лоу – в 15-23 экзонах [7, 8].

Ген *CLCN5* кодирует хлоридный канал ClC-5 из 746 аминокислот, который принадлежит к семейству потенциал-зависимых хлоридных каналов (ClC1-7, ClC-Ka и ClC-Kb), участвующих в возбудимости мембраны, трансэпителиальном транспорте и,



Рис. 1, 2. Фенотипические особенности ребенка с синдромом Лоу: диспропорциональность тела, высокий лоб, долихоцефалия, гиперплазия десен, крупные диспластичные ушные раковины, эпикантус, запавшая переносица.

Fig. 1, 2. Phenotypic features of a child with Lowe syndrome: disproportionate body, high forehead, dolichocephaly, gingival hyperplasia, large dysplastic auricles, epicanthus, sunken nasal bridge.

возможно, в регуляции объема клеток [9]. В почках человека *CLC-5* в первую очередь экспрессируется в проксимальных канальцевых клетках, в кортикальных собирательных трубчатках, интеркалированных клетках, а также в толстой восходящей части петли Генле. В проксимальных клетках он преимущественно локализуется во внутриклеточных субапикальных эндосомах, которые участвуют в эндоцитозной реабсорбции низкомолекулярных белков, прошедших гломерулярный фильтр. В частности, известно, что *CLC-5* участвует во внутрипросветном закислении ранней эндосомы [10]. Кроме того, была продемонстрирована коэкспрессия *CLC-5* и мегалина на плазматической мембране, что приводит к нарушению рецептор-опосредованного эндоцитоза [10].

Однако позже две независимые группы специалистов одновременно продемонстрировали, что *CLC-4* и *CLC-5* могут функционировать как антипортер *Cl/H+* при активации положительным напряжением [11, 12].

Поскольку комплекс мегалин/кубинин опосредует реабсорбцию витамин D-связывающего белка, 25(OH)-витамина D3 и паратиреоидного гормона (ПТГ), которые фильтруются клубочками, потеря этих медиаторов с мочой может потенциально привести к противоположным эффектам в клетках проксимальных канальцев, что обуславливает различные уровни активного 1,25(OH)2-витамина D3 в сыворотке [13]. Такая изменчивость может объяснить, почему у одной линии мышей *CLC-5* KO (Knock-Out) развивается гиперкальциурия и уролитиаз [14], а у другой – нет [10], однако следует

отметить, что в данных исследованиях у мышей включались разные участки гена *CLCN5*. Небольшая часть пациентов с болезнью Дента может иметь нефрокальциоз без гиперкальциурии [15, 16], что действительно может отражать тот факт, что *CLC-5* распределяется в нескольких сегментах нефрона.

OCRL кодирует фермент фосфатидилинозитол 4,5 бифосфат-5-фосфатазу [16, 17]. Субстрат фермента, липид фосфат 4,5-бисфосфат (PIP2), накапливается в клетках проксимальных канальцев при синдроме Лоу [18], что приводит к нарушению эндоцитоза. Белок *OCRL1* локализуется в лизосомах клеток проксимальных канальцев и в транс-Гольджисети в фибробластах.

Иногда диагностика болезни Дента сложна вследствие отсутствия клинически значимых вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL*, при соответствующей заболеванию клинической картине в таких случаях выставляется болезнь Дента 3 типа [19]. Болезнь Дента 3 типа – особый термин, который используется для случаев, когда фенотип заболевания присутствует (проксимальная тубулопатия с низкомолекулярной протеинурией), а причинный патогенный вариант не выявлен. Следует отметить, что болезнь Дента 3 типа не отличается по клиническим подходам: пациентам показано динамическое наблюдение и поддерживающая терапия.

В настоящее время описано более 250 вариантов в гене *CLCN5* (болезнь Дента 1 типа), наиболее частые – миссенс, сдвиг рамки считывания, нонсенс-мутации [20, 21]. На сегодняшний день корреляций генотипа и фенотипа при болезни Дента 1 типа не установлено [22-24].

Патогенность интронных и других белок-некодирующих вариантов подтверждается на животных моделях с использованием мРНК [25]. Метод основан на заборе пораженной ткани или образцов крови, если интересующий ген экспрессируется в лейкоцитах, однако метод сложен и может быть воспроизведен не во всех диагностических лабораториях. Патогенность большинства описанных интронных вариантов определена T. Inoue et al. с использованием системы экспрессии минигенов (minigene assay) [26].

При болезни Дента и синдроме Лоу протеинурия может достигать нефротических значений. Несмотря на канальцевый характер протеинурии, а также отсутствие других признаков нефротического синдрома (периферические отеки, гипопротенемия, гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия), некоторые авторы расценивают болезнь Дента как фенокопию нефротического синдрома [27, 28]. Болезнь Дента может проявляться протеинурией нефротического уровня, имеющей потенциально иной генез, чем при нефротическом синдроме и не сопровождающейся гипоальбуминемией, отеками и ответом на иммуносупрессивную терапию. Имеются описания [29] случаев полного нефротического синдрома, чувствительного к терапии стероидами и ингибиторами кальцинейрина, при болезни Дента, однако данные описания дискуссионны.

Несмотря на то, что низкомолекулярная протеинурия не является показанием к биопсии почки, некоторым пациентам эта процедура проводится до верификации диагноза. Морфологическая картина неспецифична и наиболее часто соответствует фокально-сегментарному гломерулосклерозу или болезни минимальных изменений [22].

Кроме того, широкий спектр патогенных вариантов, обуславливающих болезнь Дента и синдром Лоу, свидетельствует о генетическом полиморфизме этих заболеваний, однако уровень диагностики остается недостаточным.

Цель исследования: описать генотип-фенотипические особенности российских детей с болезнью Дента и синдромом Лоу.

Методы

На базе нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ за период с 2010 по 2025 годы наблюдался 41 ребенок с болезнью Дента или синдромом Лоу. Диагноз болезни Дента или синдрома Лоу выставлен на основании следующих критериев: низкомолекулярная протеинурия и наличие патогенного или вероятно патогенного варианта в генах *CLCN5* и *OCRL*. В отношении болезни Дента 3 типа критериями были низкомолекулярная протеинурия, гиперкальциурия и/или нефрокальциноз и отсутствие патогенного/вероятно патогенного варианта при про-

ведении молекулярно-генетического исследования в объеме секвенирования клинического экзона.

Всем пациентам были проведены оценка физического развития с расчетом Z-score по росту при рождении и при финальном наблюдении, ультразвуковое исследование почек, лабораторное исследование с расчетом функции почек по клубочковой фильтрации по формуле Шварца [30], оценка протеинурии, глюкозурии, фосфатурии, кальциурии, ацидоза; оценка физикальных и рентгенологических признаков рахита; проведена диагностика катаракты и задержки моторного, психо-речевого развития, а также исследование поведенческих особенностей.

Верификация проксимальной тубулярной дисфункции проводилась путем оценки полиурии, глюкозурии (тест-полоска), фосфатурии (расчет фракционной экскреции фосфатов), метаболического ацидоза (оценка анализа кислотно-щелочного равновесия).

Кальциурия была оценена биохимическим методом с расчетом 24-часовой экскреции кальция на массу тела (ммоль/кг/сут., норма менее 0,1 ммоль/кг/сут.) или соотношения кальция к креатинину (ммоль/ммоль, норма менее 2,6 ммоль/ммоль в возрасте 0-6 мес., менее 2,2 ммоль/ммоль в возрасте 6-12 мес., менее 1,5 ммоль/ммоль в возрасте 1-2 г., менее 1,4 в возрасте 2-3 г., менее 1,1 ммоль/ммоль в возрасте 3-5 лет, менее 0,8 ммоль/ммоль в возрасте 5-7 лет, менее 0,7 ммоль/ммоль в возрасте 7-17 лет) у детей при невозможности сбора суточной порции мочи. Протеинурия оценена по результатам исследования мочи биохимическим методом с расчетом суточной экскреции белка на метр квадратный поверхности тела (г/м²/сут., норма менее 0,15 г/м²/сут.) или соотношения белок/креатинин (г/мкмоль, норма менее 0,02 г/мкмоль). Низкомолекулярный характер протеинурии верифицирован путем исследования β 2-микроглобулина в моче (референсные значения менее 300 мг/л). В случае нефротического уровня протеинурии мы также оценивали экскрецию микроальбумина с мочой.

Всем детям с подозрением на болезнь Дента проведено высокопроизводительное секвенирование (ВПС) панели генов, включающей таргетные области более 200 генов, мутации которых обуславливают наследственные болезни почек, в том числе гены *CLCN5* и *OCRL*. Целевые участки генов были проанализированы при помощи метода массового параллельного секвенирования (NGS – Next Generation Sequencing). Обогащение целевыми фрагментами проводилось с использованием кастомной панели зондов SeqCapEZ (Roche, USA, Santa Clara). Секвенирование проводилось на платформах Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, USA, Waltham) и MiSeq (Illumina, USA, San Diego). Все каузальные нуклеотидные варианты, обнаруженные методом NGS, были валидированы при помощи секвенирования методом

Сэнгера на генетическом анализаторе 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США).

Оценка выявленных вариантов проводилась в соответствии с Российским руководством по интерпретации нуклеотидных вариантов, а также в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG) [31, 32].

Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения SPSS 26. Описательная статистика включала расчет медиан и межквартильных размахов количественных переменных, качественные данные представлены частотами. Для проверки различий количественных переменных в независимых выборках применялся критерий Краскала-Уоллиса, для связанных – ранговый критерий Вилкоксона, различия частот проверялись с помощью точного критерия Фишера. Также для оценки корреляций в отношении связанных выборок использовался двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана. При множественном сравнении использовалась поправка Бонферрони. Для определения корреляционной зависимости использовался коэффициент Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В отделении нефрологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России наблюдается 41 мальчик с болезнью Дента и синдромом Лоу. Болезнь Дента 1 типа подтверждена у 29 детей (71%), 2 типа – у 3 детей (7%), 3 типа (без верифицированной молекулярно-генетической причины) – у 3 детей (7%). Синдром Лоу диагностирован у 6 детей (15%).

В представленную выборку включены четыре пары sibсов, остальные дети не имеют между собой родственных связей.

Возраст на момент последнего наблюдения составил от 7 мес. до 17 лет 11 мес. Средний возраст составил 9 лет 8 мес., SD 5 лет 1 мес.

Наследственный анамнез отягощен по протеинурии или мочекаменной болезни у 20 пациентов (49%): у 15 пациентов с болезнью Дента 1 типа, 3 – с болезнью Дента 2 типа, 2 – с синдромом Лоу.

При рождении дети имели удовлетворительные ростовые показатели – Z-score по росту 1,28 (0,7; 2,32), однако ростовые прибавки были недостаточны и на момент последнего наблюдения Z-score по росту составил -0,35 (-1,47; 0,33), минимальный рост за время наблюдения составил Z-score -0,92 (-1,83; -0,04). При рождении Z-score по росту не отличались при болезни Дента 1, 2 и 3 типа и синдроме Лоу ($p=0,08$), однако к более старшему возрасту (на момент последнего наблюдения, медиана возраста 8 лет 2 мес.) показатели роста детей с болезнью Дента 1 типа и синдромом Лоу отличались ($p=0,005$), а между детьми с болезнью Дента 1

и 2 типа и болезнью Дента 2 типа и синдромом Лоу значимой разницы по росту не было выявлено.

Медианный возраст первичного обращения к нефрологу составил 12 (3; 46) мес., основной причиной обращения была протеинурия, выявленная при рутинном обследовании, – у 81% детей. Также среди причин отмечены изменения по УЗИ (нефрокальциноз, конкременты), отягощенный по заболеваниям почек наследственный анамнез, костные деформации (в случаях с синдромом Лоу).

У всех детей отмечена низкомолекулярная протеинурия, подтвержденная анализом на β_2 -микроглобулин в моче. Возраст обнаружения протеинурии составил 7 (2; 24) мес.

Уровень протеинурии составил от 139 до 3653 мг/м²/сут., медиана 1590 (952; 2248) мг/м²/сут., белок/креатинин мочи от 0,1 до 2,26 г/ммоль, медиана 0,4 (0,2; 0,53) г/ммоль. Гипопротеинемии, гипоальбуминемии не обнаруживалось.

По данным УЗИ при первичном обращении нефрокальциноз отмечен у 61%: у 17 детей (42%) – 1-я УЗ-стадия, у 7 детей (17%) – 2-я УЗ-стадия, у 1 ребенка (2%) – 3-я УЗ-стадия. Лишь у 7% (3 ребенка) отмечены единичные конкременты.

У 24 детей (59%) по данным исследования суточной порции мочи отмечалась гиперкальциурия (более 0,1 ммоль/кг/сут.), при этом медиана кальциурии (с учетом детей с нормальной экскрецией солей кальция с мочой) составила 0,15 (0,11; 0,22) ммоль/кг/сут., кальций/креатинин 1,11 (0,43; 1,76) ммоль/ммоль.

При обследовании у 7 детей отмечена фосфатурия, однако гипофосфатемия и признаки рахита наблюдались лишь у двоих детей – оба ребенка получали дотацию фосфатов и низкие дозы альфакальцидола. У обоих по данным УЗИ не было признаков нефрокальциноза или мочекаменной болезни.

Среди других признаков синдрома де Тони-Добре-Фанкони отмечались полиурия (2 ребенка), глюкозурия (3 ребенка), ацидоз (при сохранной функции почек, 1 ребенок).

Экстраренальные проявления были выявлены лишь у пациентов с синдромом Лоу: у всех этих детей выявлена катаракта, у 4/6 (67%) – интеллектуальная недостаточность, у 2/6 (33%) – фокальная эпилепсия, у 1/6 – нистагм и косоглазие, у 1/6 – глаукома, у 1/6 – бicuspidальный аортальный клапан с недостаточностью кровообращения.

По результатам молекулярно-генетического исследования лишь у троих детей не было найдено каузальных вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL*, в связи с чем этим пациентам была выставлена болезнь Дента 3 типа. Среди найденных патогенных вариантов практически все были уникальны, в гене *CLCN5* лишь четыре варианта повторялись у двоих детей (среди них три пары sibлингов), вариант *CLCN5 c.2320C>T* отмечен у пары неродственных

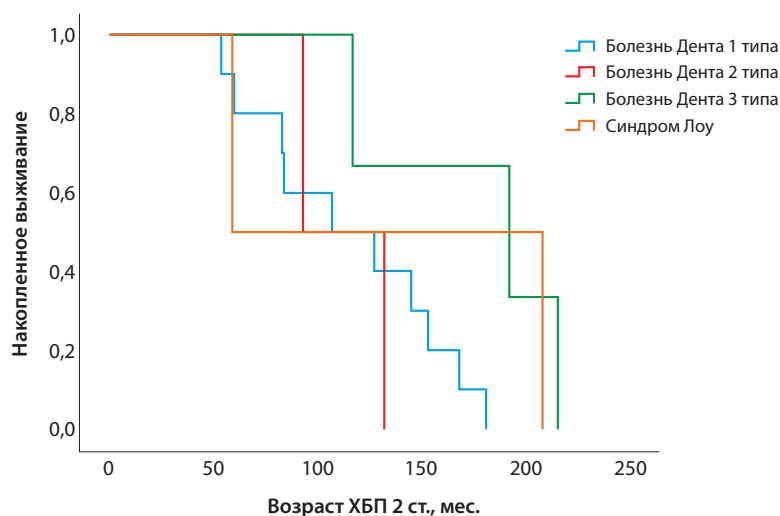


Рис. 3. Снижение функции почек по клубочковой фильтрации до значений СКФ, соответствующих хронической болезни почек 2 стадии.

Fig. 3. Decrease of renal function corresponding to chronic kidney disease stage 2.

детей, из соседних регионов (расстояние между населенными пунктами проживания 280 км). Среди всех найденных вариантов в гене *CLCN5* лишь 6 были описаны ранее.

Все обследованные матери (16 матерей, 39%) были носителями выявленного у ребенка нуклеотидного варианта.

В связи с протеинурией нефротического уровня в 11 случаях (27%) была проведена пункционная нефробиопсия, осложнений процедуры зафиксировано не было. Медиана возраста проведения нефробиопсии составила 6,5 (2; 9,8) лет.

По результатам морфологического исследования нефробиоптата картина без изменений на светоптическом уровне выявлена в 7 случаях (64%), фокально-сегментарный гломерулосклероз в 2 случаях, у одного ребенка описана умеренная мезангиальная пролиферация с тубулоинтерстициальной инфильтрацией, у одного – нефросклероз. Иммуногистохимическое исследование не выявило отложения иммуноглобулинов и компонентов комплемента.

Пятеро детей по месту жительства получили курс терапии преднизолоном 2 мг/кг/сут. – без эффекта, возраст назначения терапии составил 3,2 (1; 4) лет.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) получали 26 детей, из них эналаприл в дозе 0,12 (0,08; 0,14) мг/кг/сут. – 22 ребенка. На фоне данной терапии снижения протеинурии в динамике через 6 и 12 мес. не отмечено, $p=0,779$.

Цитратную смесь с целью замедления прогрессирования нефрокальциноза и/или конкрементобразования получали 25 детей, доза 0,52 (0,4; 0,83) ммоль/кг/сут. Диапазон целевых рН мочи поддерживался в пределах 6,8–7,2.

К моменту написания статьи (средний возраст 9 лет 8 мес., SD 5 лет 1 мес.) сниженную функцию почек по клубочковой фильтрации, соответствующую

ступю ХБП 2 стадии, имели 11 детей (из них болезнь Дента 1 типа – 7 детей, см. рисунок 3), 3 стадии – 6 детей (из них болезнь Дента 1 типа – 3 ребенка). Потребность в инициации заместительной почечной терапии за время наблюдения возникла лишь у 1 ребенка (2%), ребенок трансплантирован премепитивно в 17 лет 7 мес.

Мы не выявили корреляций между снижением расчетной СКФ и максимальным уровнем протеинурии, наличием нефрокальциноза, задержкой физического развития. Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь средней силы Z-score роста с уровнем суточной протеинурии ($\rho=-0,451$, $p<0,01$) и гиперкальциурией по данным исследования разовой порции мочи ($\rho=-0,427$, $p=0,021$, корреляция значима на уровне 0,05).

Обсуждение

Болезнь Дента и синдром Лоу рассматриваются нами в рамках одной статьи вследствие общности патогенетических механизмов и клинической картины.

Изолированная протеинурия отмечена у 32% (13/41) пациентов, причем при болезни Дента 1 типа – у 9/29 пациентов (31%), что несколько меньше, чем в многоцентровом исследовании С. Burballa et al. [33], в которое были включены 163 пациента с болезнью Дента 1 типа. Классическая триада, включающая низкомолекулярную протеинурию, гиперкальциурию и нефрокальциноз/нефролитиаз [34], отмечена у 17 пациентов (41%), из них при болезни Дента 1 типа у 13 пациентов (45%), что существенно выше, чем в других исследованиях [30].

Нефрокальциноз по полученным нами данным отмечался при болезни Дента 1 типа, но не при 2 типе (62% против 0%), что находит подтверждение в зарубежных публикациях [20].

Таблица 1 | Table 1

Фенотипические проявления болезни Дента 1, 2 и 3 типов и синдрома Лоу
Phenotypic manifestations of Dent disease types 1, 2 and 3 and Lowe syndrome

	Болезнь Дента 1 типа, n=29	Болезнь Дента 2 типа, n=3	Болезнь Дента 3 типа, n=3	Синдром Лоу, n=6	p
Возраст обращения, мес. (Ме (Q1; Q3))	11 (3; 58)	12 (1; 12)	125 (12; 192)	2 (1; 12)	0,063
Протеинурия, г/1,73 м ² /сут. (Ме (Q1; Q3))	1,59 (0,93; 2,33)	2,05 (1,55; 2,24)	1,05 (0,46; 1,77)	2,26 (0,40; 3,00)	0,555
Гиперкальциурия, %	55%	100%	50%	100%	0,316
Нефрокальциноз, %	62%	0%	100%	67%	0,183
Снижение СКФ*, %	34%	67%	100%	33%	0,124
pСКФ (Ме (Q1; Q3))	116 (87; 130)	77 (38; 106)	52 (49; 83)	119 (83; 130)	0,103

* Менее 90 мл/мин/1,73 м²

Низкое физическое развитие чаще описано при болезни Дента 2 типа, чем при болезни Дента 1 типа – 54% против 27%, $p < 0,01$ у L. Ganesello et al. [21], аналогичные результаты получены N. Sakakibara et al. [35]

Болезнь Дента и синдром Лоу являются прогностически неблагоприятными вследствие отсутствия эффективной терапии и высокого риска динамического снижения функции почек по клубочковой фильтрации до ХБП 5 стадии в возрасте между 30 и 50 годами [4]. Механизмы прогрессирования ХБП при болезни Дента и синдроме Лоу достоверно неизвестны, однако существует гипотеза, что кристаллы кальция индуцируют хроническое воспаление и фиброз интерстиция [36], что мы и наблюдали при морфологическом исследовании нефробиоптатов пациентов с болезнью Дента (ребенок №1).

Интересно, что несмотря на поздние сроки развития почечной недостаточности по данным зарубежных источников, в нашей выборке сниженная функция почек отмечалась уже к 10 годам 8 мес., SD 4 года 4 мес., а ХБП 3 стадии – к 14 годам 6 мес., SD 11 мес. На сегодняшний день существуют лишь единичные описания прогрессирования ХБП до 5 стадии в детском возрасте [19, 37, 38]. Подробный анализ медицинской документации и дополнительное клиническое обследование не выявили каких-либо факторов, которые можно было бы рассматривать в качестве предиктора снижения почечной функции при болезни Дента и синдроме Лоу.

N. Sakakibara et al. подтверждают более неблагоприятные прогнозы относительно почечной выживаемости при болезни Дента 2 типа, чем при болезни Дента 1 типа (ХБП 5 ст. 44% против 28%, $p < 0,01$) [35], схожая тенденция наблюдается и по полученным нами результатам (Таблица 1).

Мы также сравнили уровни протеинурии и кальциурии у детей с сохранной функцией почек по клубочковой фильтрации (ХБП 1-2 стадий) и у пациентов с ХБП 3-5 стадиями и не обнаружили значимых различий, что может быть недостаточно достоверным вследствие малой выборки.

Интересно, что при болезни Дента и синдроме Лоу обнаружена связь снижения функции почек по клубочковой фильтрации и повреждения клубочков (сглаживания малых отростков подоцитов), а вот зависимости между функцией почек и степенью интерстициального фиброза, инфильтрации, повреждения канальцев или нефрокальцинозом не выявлено [39]. Следует отметить, что в данной работе также выявлена связь между снижением функции почек и уровнем суточной протеинурии, однако уровень альбуминурии не учитывался. Механизмы развития подоцитопатии требуют дальнейшего изучения.

Хотя болезнь Дента является проксимальной тубулопатией, направляющим клиническим диагнозом часто является стероид-резистентный нефротический синдром [40, 41]. Сложности диагностики болезни Дента и синдрома Лоу могут быть обусловлены невозможностью рутинного определения β 2-микроглобулина мочи при протеинурии нефротического уровня, что ведет к ошибочно выставленным показаниям к биопсии почки и проведению морфологического исследования, не являющегося специфичным. С обнаружением признаков фокально-сегментарного гломерулосклероза в биоптате связано ошибочное назначение иммуносупрессивной терапии вследствие трактовки состояния как стероид-резистентный нефротический синдром. Все пациенты с выполненной нефробиопсией были госпитализированы в нашу клинику с направляющим диагнозом «Стероид-резистентный нефротический синдром», несмотря на отсутствие гипопроteinемии, гипоальбуминемии, гиперхолестеринемии и отеочного синдрома.

Среди пациентов нефрологического отделения наблюдается ребенок с полным симптомокомплексом нефротического синдрома, оказавшегося стероид-резистентным, однако ответившим на терапию ингибиторами кальцинейрина в течение 4 месяцев. У ребенка по результатам молекулярно-генетического исследования выявлен вариант *c.2201C>T, p.Q761** в гене *CLCN5*. Однако с учетом клинической картины (хороший ответ на иммуносупрессив-

ную терапию и высокий уровень альбуминурии) данный случай не может быть однозначно расценен как болезнь Дента. Наличие нуклеотидного варианта в гене *CLCN5*, который по данным компьютерного анализа расценивается как вероятно патогенный, в этой ситуации не позволяет установить диагноз болезни Дента безоговорочно. По данным литературы [29], описано два случая с подобной клиникой и патогенными вариантами – дупликация 7-8 экзона в гене *OCRL1* и *c.796A>G, p.I266V* в гене *CLCN5*. Во всех случаях гиперкальциурия, нефрокальциноз/нефролитиаз отсутствовали, а также оба пациента имели ответ на стероидную терапию.

В то же время, у одного из наших пациентов с низкомолекулярной протеинурией и отягощенным наследственным анамнезом, но без гиперкальциурии, нефрокальциноза/нефролитиаза, выявлен интронный вариант *c.415+3A>G* в гене *CLCN5* в отсутствие других потенциальных причинных вариантов. Данный вариант приводит к потере донорского сайта сплайсинга. Мы расценили данный случай как болезнь Дента 1 типа.

Ни один из найденных нами вариантов ранее не описан в литературе (однако часть найденных вариантов описана нами ранее в публикации С. Burballa et al. [33]), что, наряду с большим разнообразием выявленных вариантов (лишь один патогенный вариант выявлен у двоих неродственных пациентов, см. таблицу 1), может свидетельствовать о широком генетическом полиморфизме, характерном для X-сцепленных болезней, и низком уровне диагностики болезни Дента.

В последнее время многими авторами подчеркивается отсутствие генотип-фенотипических корреляций при болезни Дента 1 типа. На примере sibсов описано разное течение заболевания, когда один из братьев имел сохранную функцию почек, а второй – раннее прогрессирование до почечной недостаточности [42-46]. Среди описываемых нами пациентов значимой разницы в отношении тяжести течения заболевания отмечено не было (дети №5 и 6, №11 и 12, №28 и 29, №30 и 31).

Таким образом, проведение молекулярно-генетического исследования позволяет верифицировать диагноз, однако не позволяет спрогнозировать срок и скорость снижения почечной функции. На сегодняшний день клинических и лабораторных факторов риска раннего снижения функции почек по клубочковой фильтрации также не существует.

Кроме того, традиционная нефропротективная и антипротеинурическая терапия иАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина также не показали эффекта в отношении болезни Дента и синдрома Лоу, и единственной терапевтической опцией при данных состояниях остается защелачивание мочи цитратной смесью в случае наличия гиперкальциурии с целью замедления прогрессирования нефрокальциноза. Имеются данные об эффективности иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в отношении снижения протеинурии при болезни Дента [22, 47], однако эти данные не нашли подтверждения по полученным нами результатам.

Выводы

При отсутствии отечного синдрома и гипоальбуминемии даже на фоне массивной протеинурии врач должен заподозрить тубулопатию (в т.ч. болезнь Дента или синдром Лоу) и определить уровень низкомолекулярных белков в моче. Диагноз болезни Дента и синдрома Лоу может быть выставлен клинически по результатам лабораторно-инструментальных методов исследования, что позволяет избежать проведения нефробиопсии и потенциально неэффективной иммуносупрессивной терапии.

С учетом большого разнообразия выявленных вариантов в генах *CLCN5* и *OCRL* оценка генотип-фенотипических корреляций сложна и требует дальнейшего исследования на больших выборках пациентов с синдромом Лоу и болезнью Дента для понимания патофизиологических механизмов заболевания и поиска новых терапевтических опций.

Пациентам с синдромом Лоу свойственны офтальмологические и неврологические проблемы, что требует мультидисциплинарного ведения.

Исследование обсуждено и одобрено на заседании локального этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ №1 22.01.2026.

The study was approved by the local independent ethical committee in the National Medical Research Center of Children's Health, protocol №1 22.01.2026.

Источник финансирования:

Авторы заявляют об отсутствии сторонней финансовой поддержки.

Funding source:

The authors declare no external funding.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов:

АММ – концепция работы, сбор данных, анализ и интерпретация данных, составление статьи; ПВА – сбор данных, анализ и интерпретация данных, составление статьи.; ТВВ – сбор данных, анализ и интерпретация данных, итоговая переработка статьи; ИОЗ – сбор данных, итоговая переработка статьи; ААП – сбор данных, анализ и интерпретация данных; КВС – концепция работы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение версии для публикации; АНЦ – концепция работы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение версии для публикации.

Author's contribution:

АММ – study concept and design, data collection, statistical analysis and data interpretation, manuscript writing; PVA – data collection, statistical analysis and data interpretation, manuscript writing; TVV – data collection, statistical analysis and data interpretation, manuscript editing; IOZ – data collection, manuscript editing; AAP – data collection, statistical analysis and data interpretation; KVS – study concept and design, statistical analysis and data interpretation, final editing and approving the manuscript; ANTs – study concept and design, statistical analysis and data interpretation, final editing and approving the manuscript.

Информация об авторах:

Милованова Анастасия Михайловна – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>, e-mail: milovanova.am@nczd.ru

Ананьин Петр Владимирович – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>, e-mail: ananin.pv@gmail.com

Вашурина Татьяна Валериевна – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>, e-mail: tvv-09@mail.ru

Зробок Ольга Исофатовна – канд. мед. наук, врач-нефролог нефрологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>, e-mail: zrobochek@mail.ru

Пушков Александр Алексеевич – канд. биол. наук., в.н.с. лаборатории медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, e-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Савостьянов Кирилл Викторович – д-р биол. наук., начальник медико-генетического центра, зав.лабораторией медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com

Цыгин Алексей Николаевич – д-р биол. наук, проф., зав. нефрологическим отделением ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>, e-mail: a_tsygin@mail.ru

Author's information:

Anastasiia M. Milovanova, <https://orcid.org/0000-0003-1615-2044>, e-mail: milovanova.am@nczd.ru

Petr V. Ananin, <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>, e-mail: ananin.pv@gmail.com

Tatiana V. Vashurina, <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>, e-mail: tvv-09@mail.ru

Olga I. Zrobok, <https://orcid.org/0000-0001-5010-0956>, e-mail: zrobochek@mail.ru

Alexandr A. Pushkov, <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>, e-mail: pushkovgenetika@gmail.com

Kirill V. Savostyanov, <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>, e-mail: 7443333@gmail.com

Alexey N. Tsygin, <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>, e-mail: a_tsygin@mail.ru

Пациенты с болезнью Дента и синдромом Лоу. Описание вариантов с * – упоминание в статье с нашим участием [32]

Patients with Dent's disease and Lowe's syndrome. Description of options with * – mention in the article with our participation [32]

№	Возраст	Клиника	Ген, транскрипт	Нуклеотидный вариант	Белковый вариант	Частота минорного аллеля, v.4	Описание	Патогенность	Нефро-кальциноз, УЗ-стадия	Протеинурия, мг/1,73 м ² /сут.	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	17 лет 7 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.415+3A>G	-	н/д	*	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	0	2744	ХБП 5 ст.
2	17 лет 1 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.275G>A	p.W92*	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	3325	136
3	17 лет 11 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1574_1575del	p.F525Yfs*3	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0*	1592	33
4	17 лет 4 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1229A>G	p.N410S	н/д	*	Вероятно патогенный (PM2+PM5+PP3+PP4)	1	2329	37
5*	13 лет 10 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1576_1577dup	p.P527Sfs*9	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	3	2682	97
6*	10 лет	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1576_1577dup	p.P527Sfs*9	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	2	1531	119
7	7 лет 5 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1914del	p.E641Kfs*15	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	1877	125
8	3 года 2 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.384G>A	p.W128*	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	1260	184
9	9 лет 5 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	seq[GRCh38] Chr11.23 (?_50,080,594-50,081,847_?)x0	-	н/д	*	Патогенный	0	2958	151
10	8 лет 1 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.426del	p.G143Vfs*2	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	3653	87
11*	8 лет 7 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.604-2A>G	Канонический сайт сплайсинга	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4+PP5)	1	1934	130
12*	12 лет 6 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.604-2A>G	Канонический сайт сплайсинга	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4+PP5)	1	1308	100
13	10 лет 6 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1609C>T	p.R537*	0,00009%	PMID19076289; PMID29084614	Патогенный	2	970	129
14	5 лет 10 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.469G>T	p.E157*	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	2	2000	105
15	15 лет 10 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.2320C>T	p.R774*	0,0003%	PMID27174143; PMID37284679	Патогенный	0	1835	53
16	6 лет 11 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1384_1385del	p.C462Wfs*10	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4+PP5)	1	1185	140
17	9 лет 8 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1377dup	p.N460*	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	1587	116
18	8 лет 2 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.1162G>A	p.E388K	н/д	Не описан	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	1	2160	75
19	6 лет 6 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.310C>T	p.R104*	н/д	PMID36646056; PMID37284679	Патогенный	0*	400	130
20	7 лет 4 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.2240T>C	p.L747P	н/д	Не описан	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	1	н/д	130
21	5 лет 6 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	c.315+1G>C	Канонический сайт сплайсинга	н/д	*	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	Б/кр 0,53	107

№	Возраст	Клиника	Ген, транскрипт	Нуклеотидный вариант	Белковый вариант	Частота минорного аллеля, v.4	Описание	Патогенность	Нефро-кальциноз, УЗ-стадия	Протеинурия, мг/1,73 м ² /сут.	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
22	7 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.941C>T</i>	<i>p.S314L</i>	0,00009%	PMID37284679; PMID36646056	Патогенный	2	668	130
23	6 лет 7 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.2320C>T</i>	<i>p.R774*</i>	0,0003%	PMID27174143; PMID37284679	Патогенный	0	780	110
24	4 года 4 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.1025A>G</i>	<i>p.Y342C</i>	н/д	PMID30581818 PMID22913777	Патогенный	1	929	136
25	6 лет 9 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.1720dup</i>	<i>p.M574Nfs*24</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	2625	128
26	4 года 11 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.626dup</i>	<i>p.N209Kfs*34</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	802	103
27	12 лет	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.933G>C</i>	<i>p.E311D</i>	н/д	Не описан	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	2	1521	63
28*	5 лет 4 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.2126-2133del</i>	<i>p.R779Pfs*30</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	934	80
29*	7 лет 10 мес.	Болезнь Дента	<i>CLCN5</i> NM_001127898.4	<i>c.2126-2133del</i>	<i>p.R779Pfs*30</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	139	130
30*	17 лет 9 мес.	Болезнь Дента	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.479_482dup</i>	<i>p.K162Gfs*26</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	2046	38
31*	10 лет 1 мес.	Болезнь Дента	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.479_482dup</i>	<i>p.K162Gfs*26</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	2237	77
32	6 лет 11 мес.	Болезнь Дента	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.315_318del</i>	<i>p.L105Ffs*31</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	1545	106
33	10 лет 4 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.262C>T</i>	<i>p.Q87*</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	0	402	114
34	7 лет 10 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.2588_2589del</i>	<i>p.F864Hfs*2</i>	н/д	Не описан	Патогенный (PVS1+PM2+PP4)	1	2259	64
35	17 лет 11 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.1496G>A</i>	<i>p.C498Y</i>	н/д	PMID29300302	Патогенный	1	2998	83
36	3 года 11 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i>	<i>Del весь ген</i>					1*	Б/кр 0,45	123
37	2 года 3 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i>	<i>Крупная делеция</i>					1	Б/кр 0,54	130
38	3 года 1 мес.	С-м Лоу	<i>OCRL</i> NM_000276.4	<i>c.1847G>C</i>	<i>p.R616P</i>	н/д	Не описан	ВНКЗ (PM2+PP3+PP4)	0	Н/д	130
39	16 лет 7 мес.	Болезнь Дента	-	-					1	1050	49
40	17 лет 11 мес.	Болезнь Дента	-	-					2	460	83
41	16 лет 7 мес.	Болезнь Дента	-	-					2	1770	52

ВНКЗ – вариант с неопределенной клинической значимостью.

Список литературы

1. *Eblayel AM, Copelovitch L.* Update on Dent Disease. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:169-178. DOI 10.1016/j.pcl.2018.09.003
2. *Dent CE, Friedman M.* Hypercalcuric Rickets Associated with Renal Tubular Damage. *Arch Dis Child* 1964;39:240-249. DOI 10.1136/adc.39.205.240
3. *Frymoyer PA, Scheinman SJ, Dunham PB et al.* X-Linked Recessive Nephrolithiasis with Renal Failure. *New England Journal of Medicine* 1991;325:681-686. DOI 10.1056/NEJM199109053251003
4. *Wrong OM, Norden AGW, Feest TG.* Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM* 1994;87:473-493. DOI 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068957
5. *Приходина АС, Паниж СВ, Баширова ЗР, Людвиг М.* Являются ли мамы мальчиков с болезнью Дента бессимптомными носителями X-сцепленной тубулопатии? *Нефрология*. 2018;22(2):74-80 [*Prikhodina LS, Panizh SV., Bashirova ZR, Ludwig M.* Are mothers of boys with Dent's disease asymptomatic carriers for X-linked tubular disorder? *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(2):74-80.] DOI 10.24884/1561-6274-2018-22-2-74-80 (In Russian)
6. *Böckenkamp A, Ariceta G, Böckenbauer D et al.* Dent disease: clinical practice recommendations. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2025;40:852-864. DOI 10.1093/ndt/gfaf003
7. *Shrimpton AE, Hoopes RR, Knobl SJ et al.* OCRL1 mutations in Dent 2 patients suggest a mechanism for phenotypic variability. *Nephron Physiol* 2009;112(2):27-36. DOI 10.1159/000213506
8. *Lin T, Orison BM, Leabey AM et al.* Spectrum of mutations in the OCRL1 gene in the Lowe oculocerebrorenal syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;60(6):1384-1388. DOI 10.1086/515471
9. *Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA.* Molecular Structure and Physiological Function of Chloride Channels. *Physiol Rev* 2002;82:503-568. DOI 10.1152/physrev.00029.2001
10. *Pivon N, Güntber W, Schwake M et al.* CIC-5 Cl-channel disruption impairs endocytosis in a mouse model for Dent's disease. *Nature* 2000;408:369-373. DOI 10.1038/35042597
11. *Scheel O, Zdebik AA, Lourdel S, Jentsch TJ.* Voltage-dependent electrogenic chloride/proton exchange by endosomal CLC proteins. *Nature* 2005;436:424-427. DOI 10.1038/nature03860
12. *Piccolo A, Pusch M.* Chloride/proton antiporter activity of mammalian CLC proteins CIC-4 and CIC-5. *Nature* 2005;436:420-423. DOI 10.1038/nature03720
13. *Jentsch TJ.* Chloride and the endosomal-lysosomal pathway: emerging roles of CLC chloride transporters. *J Physiol* 2007;578:633-640. DOI 10.1113/jphysiol.2006.124719
14. *Wang SS.* Mice lacking renal chloride channel, CLC-5, are a model for Dent's disease, a nephrolithiasis disorder associated with defective receptor-mediated endocytosis. *Hum Mol Genet* 2000;9:2937-2945. DOI 10.1093/hmg/9.20.2937
15. *Ludwig M, Utsch B, Balluch B et al.* Hypercalciuria in patients with CLCN5 mutations. *Pediatric Nephrology* 2006;21:1241-1250. DOI 10.1007/s00467-006-0172-9
16. *Scheinman SJ.* X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: Clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998;53:3-17. DOI 10.1046/j.1523-1755.1998.00718.x
17. *Leabey A-M, Charnas LR, Nussbaum RL.* Nonsense mutations in the OCRL-1 gene in patients with the oculocerebrorenal syndrome of Lowe. *Hum Mol Genet* 1993;2:461-463. DOI 10.1093/hmg/2.4.461
18. *Zhang X, Hartz PA, Philip E et al.* Cell Lines from Kidney Proximal Tubules of a Patient with Lowe Syndrome Lack OCRL Inositol Polyphosphate 5-Phosphatase and Accumulate Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate. *Journal of Biological Chemistry* 1998;273:1574-1582. DOI 10.1074/jbc.273.3.1574
19. *Anglani F, D'Angelo A, Bertizzolo LM et al.* Nephrolithiasis, kidney failure and bone disorders in Dent disease patients with and without CLCN5 mutations. *Springerplus* 2015; 4:492. DOI 10.1186/s40064-015-1294-y
20. *Gianesello L, Del Prete D, Ceol M et al.* From protein uptake to Dent disease: An overview of the CLCN5 gene. *Gene* 2020;747:144662. DOI 10.1016/j.gene.2020.144662
21. *Gianesello L, Del Prete D, Anglani F, Calò LA.* Genetics and phenotypic heterogeneity of Dent disease: the dark side of the moon. *Hum Genet* 2021;140(3):401-421. DOI 10.1007/s00439-020-02219-2
22. *Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T et al.* Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney Int* 2016;90:430-439. DOI 10.1016/j.kint.2016.04.022
23. *Smith AJ, Reed AAC, Lob NY et al.* Characterization of Dent's disease mutations of CLC-5 reveals a correlation between functional and cell biological consequences and protein structure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2009;296:F390-397. DOI 10.1152/ajprenal.90526.2008
24. *Lourdel S, Grand T, Burgos J et al.* CIC-5 mutations associated with Dent's disease: a major role of the dimer interface. *Pflugers Arch* 2012;463:247-256. DOI 10.1007/s00424-011-1052-0
25. *Forino M, Grazzjotto R, Tosetto E et al.* Identification of a novel splice site mutation of CLCN5 gene and characterization of a new alternative 5' UTR end of CIC-5 mRNA in human renal tissue and leukocytes. *J Hum Genet* 2004;49(1):53-60. DOI 10.1007/s10038-003-0108-1
26. *Inoue T, Nagano C, Matsuo M et al.* Functional analysis of suspected splicing variants in CLCN5 gene in Dent disease 1. *Clin Exp Nephrol* 2020;24:606-612. DOI 10.1007/s10157-020-01876-x
27. *Becherucci F, Landini S, Cirillo L et al.* Look alike, sound alike: Phenocopies in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 8363. DOI 10.3390/ijerph17228363
28. *Савостьянов КВ.* Современные алгоритмы генетической диагностики редких наследственных болезней у российских пациентов: Информационные материалы. Научное издание. Москва: ООО "Полиграфист и издатель"; 2022. [*Savostyanov KV.* Modern algorithms for genetic diagnostics of rare hereditary diseases in Russian patients: Information materi-

als. Scientific publication. Moscow: OOO "Poligrafist i izdatel"; 2022.] ISBN 978-5-6047928-7-2. (In Russian)

29. *Chen Q, Li Y, Wu X.* Dent disease manifesting as nephrotic syndrome. *Intractable Rare Dis Res* 2023;12(1):67-70. DOI 10.5582/irdr.2022.01125

30. *Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 20(3):629-637. DOI 10.1681/ASN.2008030287

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

32. *Рыжкова ОП, Кардымон ОА, Прохорчук ЕБ и др.* Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2): Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23. [Рыжкова ОП, Кардымон ОА, Прохорчук ЕБ, et al. Guidelines for the interpretation of human DNA sequence data obtained by massively parallel sequencing (MPS) methods (2018 edition, version 2): Medical genetics. 2019;18(2):3-23.] DOI 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23(In Russian)

33. *Burbulla C, Cantero-Recasens G, Prikhodina L et al.* Clinical and genetic characteristics of Dent's disease type 1 in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2023;38:1497-1507. DOI 10.1093/ndt/gfac310

34. *Pook MA, Wrong O, Wooding C et al.* Dent's disease, a renal Fanconi syndrome with nephrocalcinosis and kidney stones, is associated with a microdeletion involving DXS255 and maps to Xp11.22. *Hum Mol Genet* 1993;2:2129-2134. DOI 10.1093/hmg/2.12.2129

35. *Sakakibara N, Nagano C, Ishiko S et al.* Comparison of clinical and genetic characteristics between Dent disease 1 and Dent disease 2. *Pediatric Nephrology* 2020;35:2319-2326. DOI 10.1007/s00467-020-04701-5

36. *Perazella MA, Herlitz LC.* The Crystalline Nephropathies. *Kidney Int Rep* 2021;6:2942-2957. DOI 10.1016/j.ekir.2021.09.003

37. *Wong W, Poke G, Stack M et al.* Phenotypic variability of

Dent disease in a large New Zealand kindred. *Pediatric Nephrology* 2017;32(2):365-369. DOI 10.1007/s00467-016-3472-8

38. *Kubo K, Aizawa T, Watanabe S et al.* Does Dent disease remain an underrecognized cause for young boys with focal glomerulosclerosis? *Pediatrics International* 2016;58(8):747-749. DOI 10.1111/ped.12944

39. *Wang X, Anglani F, Beara-Lasic L et al.* Glomerular Pathology in Dent Disease and Its Association with Kidney Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2016;11:2168-2176. DOI 10.2215/CJN.03710416

40. *Li F, Yue Z, Xu T et al.* Dent Disease in Chinese Children and Findings from Heterozygous Mothers: Phenotypic Heterogeneity, Fetal Growth, and 10 Novel Mutations. *J Pediatr* 2016;174:204-210. DOI 10.1016/j.jpeds.2016.04.007

41. *Trautmann A, Lipska-Zikotkiewicz BS, Schaefer F.* Exploring the Clinical and Genetic Spectrum of Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: The PodoNet Registry. *Front Pediatr* 2018;6:200. DOI 10.3389/fped.2018.00200

42. *Igarashi T, Günther W, Sekine T et al.* Functional characterization of renal chloride channel, CLCN5, mutations associated with Dent's Japan disease. *Kidney Int* 1998;54:1850-1856. DOI 10.1046/j.1523-1755.1998.00203.x

43. *Böckenkamp A, Böckenbauer D, Cheong H II et al.* Dent-2 Disease: A Mild Variant of Lowe Syndrome. *J Pediatr* 2009;155:94-99. DOI 10.1016/j.jpeds.2009.01.049

44. *Zhang H, Wang F, Xiao H, Yao Y.* Dent disease: Same CLCN5 mutation but different phenotypes in two brothers in China. *Intractable Rare Dis Res* 2017;6:114-118. DOI 10.5582/irdr.2017.01019

45. *Zaniew M, Mizerska-Wasiak M, Zaluska-Leśniewska I et al.* Dent disease in Poland: what we have learned so far? *Int Urol Nephrol* 2017;49:2005-2017. DOI 10.1007/s11255-017-1676-x

46. *Fischer AS, Marcussen N, Rasmussen M, Randers E.* Two brothers with identical variants of the CLCN5 gene—one developing Dent's disease. *Clin Kidney J* 2018;11:459-461. DOI 10.1093/ckj/sfx123

47. *Zaniew M, Böckenkamp A, Kolbus M et al.* Long-term renal outcome in children with OCRL mutations: retrospective analysis of a large international cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016;85-94. DOI 10.1093/ndt/gfw350

Дата получения статьи: 29.09.2025

Дата принятия к печати: 28.01.2026

Submitted: 29.09.2025

Accepted: 28.01.2026

Успешный исход беременности у пациентки с хроническим гломерулонефритом и протеинурией нефротического уровня

Клиническое наблюдение

Е.В. Шестеро¹, О.Н. Ветчинникова¹, И.Г. Никольская²

¹ *Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ) Минздрава Московской области, 129110, Москва, Щепкина ул., 61/2, Российская Федерация*

² *Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского, Минздрава Московской области, 101000, Москва, Покровка ул., 22а, стр. 1, Российская Федерация*

Для цитирования: Шестеро Е.В., Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г. Успешный исход беременности у пациентки с хроническим гломерулонефритом и протеинурией нефротического уровня (Клиническое наблюдение). Нефрология и диализ. 2026. 28(1):101-110. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-101-110

Successful pregnancy outcome in a patient with chronic glomerulonephritis and nephrotic-range proteinuria

Clinical observation

E.V. Shestero¹, O.N. Vetchinnikova¹, I.G. Nikol'skaya²

¹ *M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute ("MONIKI"), 61/2, Schepkina st., Moscow, 129110, Russian Federation*

² *Academician V.I. Krasnopolsky Moscow Regional Research Institute of obstetrics and gynecology, 22a, 1 bld., Pokrovka st., Moscow, 101000, Russian Federation*

For citation: Shestero E.V., Vetchinnikova O.N., Nikol'skaya I.G. Successful pregnancy outcome in a patient with chronic glomerulonephritis and nephrotic-range proteinuria (Clinical observation). Nephrology and Dialysis. 2026. 28(1):101-110. doi: 10.28996/2618-9801-2026-1-101-110

Резюме

Актуальность. Беременные с хроническим гломерулонефритом (ХГН) подвержены высокому риску развития плацента-ассоциированных и перинатальных осложнений. Представляем клиническое наблюдение благоприятного исхода беременности у пациентки с впервые диагностированным в первом триместре ХГН и протеинурией нефротического уровня, на фоне длительной поддерживающей комбинированной терапии гепарином и ацетилсалициловой кислотой.

Клиническое наблюдение. Пациентка 24 лет в течение полутора лет до наступления беременности дважды перенесла эпизоды макрогематурии. Не обследовалась. В первом триместре беременности выявлена тенденция к формированию нефротического синдрома (НС), исключено вторичное

*Адрес для переписки: Шестеро Елена Владимировна
e-mail: shestero.doc@mail.ru*

*Corresponding author: Elena V. Shestero
e-mail: shestero.doc@mail.ru*

<https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

поражение почек как причина развития протеинурии нефротического уровня. Диагностирован первичный ХГН, предложено прерывание беременности, от которого пациентка отказалась. Назначены дипиридамола до 13 недели и низкомолекулярный гепарин, с 13 недели дипиридамола заменен на ацетилсалициловую кислоту, выполнялся мониторинг теста тромбодинамики. На фоне проводимой терапии состояние пациентки оставалось стабильно удовлетворительным: отеки отсутствовали, АД до 120/80 мм рт.ст. без антигипертензивных препаратов, суточная протеинурия снизилась и стабилизировалась на уровне 1,5-1,6-1,7 г/л, эритроцитурия 10-20 в поле зрения, в крови креатинин 67-72 мкмоль/л, общий белок 55-59 г/л, альбумин 30-32 г/л. Маркеры преэклампсии в пределах референсного диапазона. Оперативное родоразрешение в 39 недель, родилась доношенная девочка 8/9 баллов по шкале Апгар. В послеродовом периоде развился НС, выполнена биопсия почки: фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Лечение циклоспорином в течение полутора лет до достижения полной ремиссии НС. На текущий момент стойкая ремиссия НС, проводится только нефропротективная терапия лозартаном 50 мг/сут.

Заключение. Динамический мультидисциплинарный мониторинг, терапия гепарином и ацетилсалициловой кислотой повышает вероятность благоприятного исхода беременности у пациенток с ХГН.

Ключевые слова: беременность, хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, низкомолекулярный гепарин, ацетилсалициловая кислота

Abstract

Relevance. Pregnant women with chronic glomerulonephritis (CGN) are at high risk of placenta-associated and perinatal complications. We present a clinical case of successful pregnancy outcome in a patient with CGN and nephrotic syndrome (NS), diagnosed in the first trimester, achieved through long-term maintenance combination therapy with heparin and acetylsalicylic acid.

Clinical observation. A 24-year-old woman experienced two episodes of macrohematuria within one and a half years prior pregnancy, but was not evaluated at that time. A tendency towards the development of nephrotic syndrome (NS) was identified in the first trimester of pregnancy; secondary causes of kidney disease was excluded. Primary CGN was diagnosed. Although termination of pregnancy was recommended, the patient declined. Dipyridamole and low-molecular-weight heparin were prescribed until 13 weeks gestation; from 13 week onward, dipyridamole was replaced with aspirin, and thrombodynamic parameters were monitored. The patient's condition remained stable and satisfactory throughout pregnancy: no edema, blood pressure up to 120/80 mm Hg, without antihypertensive therapy, daily proteinuria 1.5-1.7 g/L, erythrocyturia 10-20 per high-power field, blood creatinine 67-72 $\mu\text{mol/L}$, total protein 55-59 g/L, albumin 30-32 g/L. Markers of preeclampsia within the reference range. At 39 weeks of gestation, operative delivery was performed. A full-term female infant was born with Apgar scores of 8/9. In the postpartum period, NS recurred, and a kidney biopsy was performed revealing focal global and segmental glomerulosclerosis. Cyclosporine therapy was administered for one and a half years, resulting in complete remission of NS. Currently, there patient remains in stable remission of the NS and receives nephroprotective therapy with losartan 50 mg/day.

Conclusion. Close multidisciplinary monitoring and therapy with heparin and acetylsalicylic acid may increase the likelihood of a favorable pregnancy outcome in patients with CGN.

Key words: pregnancy, chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, low molecular weight heparin, acetylsalicylic acid

Введение

По мере роста распространенности хронической болезни почек (ХБП) у женщин репродуктивного возраста ведение беременности у этой группы пациенток с каждым годом становится все более актуальным для практикующих нефрологов. Систематический обзор и мета-анализ, опубликованный в 2022 году, выявил распространенность ХБП С1-С2 у женщин репродуктивного возраста (20-39 лет) равную 3%, ХБП С3-С5 – 0,67% [1]. Беременные с ХБП имеют высокий риск прогрессирования почечного заболевания, развития плацента-ассоциированных

осложнений и преждевременных родов. Беременность также может стать первым случаем, когда у женщины диагностируют заболевание почек или артериальную гипертонию. Несмотря на интерес к ХБП во время беременности, данные о конкретных заболеваниях почек отрывочны [2, 3].

Одной из причин ХБП у беременных является хронический гломерулонефрит (ХГН), среди морфологических вариантов чаще выделяют IgA-нефропатию и фокально-сегментарный гломерулосклероз, реже мембранозную нефропатию, болезнь минимальных изменений и мембранопродиферативный гломерулонефрит, крайне редко

IgM-нефропатию, фибриллярный гломерулонефрит, С3-гломерулопатии [4-6]. Piccoli G.V. и соавт. [7] показали, что риск преждевременных родов у пациенток с IgA-нефропатией увеличивается в 3,37 раза по сравнению с женщинами без ХГН.

Развитие нефротического синдрома при ХГН, особенно на ранних сроках беременности, относится к фактору высокого риска акушерских и перинатальных осложнений, а также прогрессирования ХБП. Критериями установления нефротического синдрома являются: протеинурия нефротического уровня (≥ 3 г/сут.); гипоальбуминемия (сывороточный альбумин < 30 г/л); гипопроteinемия, гиперхолестеринемия, отеки. Два последних критерия не являются обязательными, при их отсутствии говорят о "формирующемся" нефротическом синдроме. Учитывая физиологические изменения в организме женщины, происходящие во время беременности, общепринятые критерии нефротического синдрома не корректны. В качестве критериев нефротического синдрома у беременных во II-III триместрах рассматривается уровень в крови альбумина ниже 28 г/л и общего белка ниже 55 г/л [8-11].

Публикации последних десятилетий свидетельствуют о заметных успехах в плане достижения благоприятного исхода беременности у пациенток с ХГН [12-14]. Было собрано много данных, которые позволили нам лучше консультировать пациенток

с ХБП, желающих забеременеть, тем не менее, наши знания всё ещё несовершенны, особенно в том, что касается лечебной тактики, позволяющей нивелировать отрицательное влияние различных заболеваний почек на исход беременности, а также на течение и прогноз почечного заболевания в дальнейшем.

Представляем клиническое наблюдение успешного ведения беременности у пациентки с ХГН и протеинурией нефротического уровня, а также тактику лечения ХГН с нефротическим синдромом в послеродовом периоде.

Клиническое наблюдение

«Я из другого города, но обстоятельства заставили меня переехать, чему я очень рада! Начну свою историю с самого начала ...» (пациентка).

Пациентка М. в возрасте 24 лет перенесла эпизод учащенного, болезненного мочеиспускания, макрогематурии. По месту жительства урологом диагностирован острый цистит, лечение уроантисептиком с положительным эффектом; обследования не проводилось. Через год повторно возник подобный эпизод, на фоне самостоятельного приема уроантисептика состояние нормализовалось. Через полгода после повторного эпизода пациентка забеременела. Обследование выполнено при сроке беременности 7-8 недель: в общем анализе мочи белок

Таблица 1 | Table 1

Результаты лабораторного обследования пациентки М.

Laboratory examination results of patient M.

Параметр	При поступлении (беременность 8 недель)	При выписке (беременность 10 недель)	Нормативный диапазон
<i>Общий анализ крови</i>			
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,2	4,1	3,7-4,7
Гемоглобин, г/л	130	116	112-130
Гематокрит, %	36,4	32,1	31,2-39,4
Тромбоциты $\times 10^9/л$	272	202	140-400
Лейкоциты $\times 10^9/л$	10,8	8,2	5,6-13,0
СОЭ, мм/час	18	25	2-15
<i>Общий анализ мочи</i>			
Удельный вес	1020	1025	1003-1035
Белок, г/л	2,6	6,6	0-0,033
Лейкоциты	До 10 в поле зрения	10-15 в поле зрения	0-5
Эритроциты	Большое количество	До 30 в поле зрения	0-3
Бактерии	Нет	Нет	Нет
Цилиндры	До 3 в поле зрения	Нет	отсутствуют
Суточная протеинурия, г	3,8	4,2	0-0,3
<i>Биохимический анализ крови</i>			
Общий белок, г/л	66	63	60-85
Альбумин, г/л	36	34	35-50
Креатинин, мкмоль/л	80	77	53-97
Мочевина, ммоль/л	3,3	4,2	3,3-8,3
Холестерин, ммоль/л	3,8	5,4	3,16-5,59
СКФ (проба Реберга), мл/мин	88	-	-
<i>Коагулограмма</i>			
АЧТВ, сек	31,9	-	28-38
МНО, ед.	0,93	-	0,8-1,2
Протромбиновый тест, %	106,2	-	80-110
Фибриноген, г/л	3,7	-	2-4

СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение

3 г/л, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек без патологии. Пациентка госпитализирована в нефрологическое отделение по месту жительства. Состояние пациентки удовлетворительное. При осмотре периферические отеки отсутствовали, артериальное давление (АД) 105/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 80/мин. Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 1. Антитела к вирусам гепатита, иммунодефицита человека, рецепторам фосфолипазы А₂, кардиолипину, фосфатидилсерину, бета-2 гликопротеину 1, цитоплазме нейтрофилов, антиядерные антитела, антитела IgG к денатурированной и денатурированной ДНК – не обнаружены. УЗИ плода: Беременность 9-10 недель, прогрессирует, эмбрион без признаков патологии. Клинический диагноз: "Хронический гломерулонефрит. Протеинурия нефротического уровня. Тенденция к формированию нефротического синдрома. ХБП С2А4. Беременность 9-10 недель."

Учитывая протеинурию нефротического уровня, предложено прерывание беременности, однако пациентка категорически отказалась. Назначено лечение дипиридамом 225 мг/сутки и фитопрепаратом (Золототысячника трава + Любисток лекарственного корень + Розмарин обыкновенного листья). Пациентка направлена в ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского на консультацию к нефрологу для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности.

Пациентка осмотрена при сроке беременности 12-13 недель. Прибавка веса составила 2 кг, умеренная пастозность голеней и стоп, АД 115/65 мм рт.ст. Суточная протеинурия 3,5 г, эритроцитурия 20-25 в поле зрения. Результат биохимического обследования: общий белок 61 г/л, альбумин 35 г/л, холестерин 7,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности 2,4 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности 3,6 ммоль/л, коэффициент атерогенности 1,99; иммуноглобулины: IgA 2,36 г/л (норма), IgM 1,12 г/л (норма), IgG 6,37 г/л (норма); антитела к эндотелию, суммарные IgG+A+M<1:40; С3 компонент комплемента 1,10 г/л (норма); С4 компонент комплемента 0,31 г/л (норма); фактор Виллебранда 120% (норма). Наличие эпизодов макрогематурии до беременности, появление протеинурии нефротического уровня с гематурией в первом триместре беременности, нормальные показатели артериального давления позволили предположить диагноз IgA-нефропатии.

Учитывая тенденцию к формированию нефротического синдрома, наличие риска развития преэклампсии, пациентке назначена профилактическая доза фраксипарина (0,3 МЕ/сут. однократно подкожно) и с 13 до 36 недели беременности рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты (150 мг/сут. кишечнорастворимая форма) [15, 16]. Состояние

пациентки оставалось стабильно удовлетворительным. Отеки отсутствовали, АД до 120/80 мм рт.ст., антигипертензивная терапия не назначалась. Через полтора месяца суточная протеинурия снизилась до 1,5 г и при последующем наблюдении находилась в диапазоне 1,5-1,6-1,7 г/л. При сроке беременности 32 недели протеинурия составила 1,4 г/л, эритроцитурия 10-20 в поле зрения; биохимические показатели крови: креатинин 67-72 мкмоль/л, общий белок 55-59 г/л, альбумин 30-32 г/л; гемоглобин 104 г/л, с целью коррекции анемии назначены пероральные препараты железа. Параметры тромбодинамики и специфических маркеров преэклампсии (ПЭ) (антиангиогенный фактор fms-подобной тирозинкиназы-1, проангиогенный плацентарный фактор роста и их соотношение) представлены в таблицах 2 и 3.

На сроке беременности 38 недель пациентка в удовлетворительном состоянии планово госпитализирована в Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского. Признаки ПЭ отсутствуют. Биохимическое обследование крови: общий белок 57 г/л, креатинин 61 мкмоль/л; суточная протеинурия 3,7 г, эритроцитурия 180 тыс./мл, лейкоцитурия 14 тыс./мл. УЗИ почек: почки расположены симметрично в типичном месте, с ровными, четкими контурами, правая почка 11,2×5,5 см, левая почка 10,6×4,6 см, подвижность их не изменена. Толщина паренхимы в среднем сегменте справа 1,9 см, слева 1,8 см. Эхо-структура паренхимы почек сохранна, кортико-медуллярная дифференцировка не нарушена. УЗИ и кардиотокографии плода: патологии нет. На сроке беременности 39 недель у пациентки развились самопроизвольные роды, однако в связи со слабостью родовой деятельности акушеры-гинекологи приняли решение выполнить кесарево сечение. Родилась доношенная девочка весом 2960 г, длиной 50 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Пациентка выписана на четвертые сутки после родоразрешения. В течение первых шести недель была продолжена терапия фраксипарином 0,3 МЕ/сут. подкожно. Учитывая желание пациентки сохранить лактацию, нефропротективная терапия препаратами из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов к ангиотензину II, а также гиполипидемическая терапия не проводилась. Пациентка продолжает наблюдаться в клинико-диагностическом центре МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Результаты обследования пациентки М. после родов до текущего момента представлены в таблице 4.

Через три месяца после родов суточная протеинурия увеличилась до 6 г, сохранялись гипопротеннемия и гиперхолестеринемия. Пациентка прекратила грудное вскармливание и терапию фраксипарином, был рекомендован прием дипиридамола 75 мг/сут,

Таблица 2 | Table 2

Параметры теста тромбодинамики пациентки М. на различных сроках беременности
Parameters of the thrombodynamic test in patient M. at different stages of pregnancy

Параметр	Срок беременности			
	10 недель	12 недель	18 недель	30 недель
Скорость образования сгустка, мкм/мин	27,7 (норма 23-36)	9 (норма 23-36)	24,4 (норма 23-37)	25,7 (норма 24-35)
Задержка роста сгустка, мин	0,9 (норма 0,7-1,5)	0,9 (норма 0,7-1,5)	0,8 (норма 0,7-1,2)	0,7 (норма 0,7-1,5)
Начальная скорость образования сгустка, мкм/м	57 (норма 42-61)	39 (норма 42-61)	51 (норма 43-59)	56 (норма 44-60)
Стационарная скорость образования сгустка, мкм/мин	28 (норма 23-36)	9 (норма 23-36)	24 (норма 23-37)	26 (норма 24-35)
Размер сгустка через 30 мин, мкм	1175 (норма 964-1368)	665 (норма 964-1368)	1067 (норма 908-1323)	1125 (норма 1005-1345)
Плотность сгустка, усл. ед	31449 (норма 17740-31500)	31717 (норма 17740-31500)	29955 (норма 21960-31210)	30583 (норма 21774-33768)
Время появления спонтанных сгустков, мин	Отсутствует (норма отсутствует)	Отсутствует	Отсутствует (норма отсутствует)	Отсутствует
Заключение	Нормокоагуляция	Выраженная гипокоагуляция на пике дозы НМГ	Нормокоагуляция до инъекции НМГ	Нормокоагуляция до инъекции НМГ
Лекарственная терапия	Дипиридамдол 225 мг/сут	Фраксипарин 0,3 МЕ/сут Дипиридамдол 225 мг/сут	Фраксипарин 0,3 МЕ/сут Ацетилсалициловая кислота 150 мг/сут.	Фраксипарин 0,3 МЕ/сут Ацетилсалициловая кислота 150 мг/сут.

НМГ – низкомолекулярный гепарин

Таблица 3 Table 3

Динамика маркеров преэклампсии пациентки М. на различных сроках беременности
Dynamics of preeclampsia markers in patient M. at different stages of pregnancy

Параметр	Срок беременности			
	12 недель	24 недели	30 недель	35-36 недель
SFLt-1 пг/мл	2906 норма до 14 нед. 1568,5 (753,4-2883,8)	2705 норма 24-28 нед. 1800 (742,5-5289)	2558 норма 29-33 нед. 1857 (950,8-6751,7)	3637 норма 34-36 нед. 2639 (1230,3-6170,5)
PIGF пг/мл	185,3 норма до 14 нед. 43,3 (22,0-108,2)	1453 норма 24-28 нед. 450,8 (206,7-2094,6)	2779 норма 29-33 нед. 649,4 (240,5-1555,4)	1293 норма 34-36 нед. 376,9 (138,3-2005,0)
SFLt-1/PIGF	15,6 норма до 14 нед. 34,2 (17,2-81,5)	1,9 норма при 24-28 нед. 3,6 (1,3-8,8)	0,9 норма при 29-33 нед. 2,6 (1,1-8,3)	2,8 норма при 34-36 нед. 6,2 (0,8-29,8)

SFLt-1 – антиангиогенный фактор fms-подобной тирозинкиназы-1; PIGF – проангиогенный плацентарный фактор роста; SFLt-1/PIGF – соотношение антиангиогенного фактора fms-подобной тирозинкиназы-1 и проангиогенного плацентарного фактора роста

лозартана 50 мг/сут. и розувастатина 20 мг/сут. На этом фоне суточная протеинурия снизилась до 3,3 г. Однако через три месяца от начала нефропротективной терапии пациентка перенесла сначала ангину, затем новую короновирусную инфекцию, после которых вновь рецидивировал тяжелый нефротический синдром и эпизод макрогематурии. Клиническое течение ХГН в послеродовом периоде напоминало таковое до и в первом триместре беременности и, в целом, соответствовало морфологическому варианту IgA-нефропатии, однако в тот момент пациентка отказалась от проведения биопсии почки по семейным обстоятельствам.

Пациентка консультирована отоларингологом, диагностирован хронический тонзиллит. Эпизод макрогематурии и усиление протеинурии после перенесенных бактериальной и вирусной инфекций, а также выявленное при дополнительном обследовании повышение в крови уровня антител к стрептолизину О до 250 МЕ/мл были расценены как осложнения имеющегося у пациентки хронического тонзиллита, предложена и в последующем проведена тонзилэктомия [17].

Биопсия почки выполнена через год после родов. *Заключение:* в препарате девять клубочков: четыре клубочка склерозированы, в трех – определяются

Таблица 4 | Table 4

Результаты обследования пациентки М. после родов
Results of the examination of patient M. after childbirth

Параметр*	Длительность послеродового периода									
	3 сут.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	21 мес.	2 года	3 года	4 года	4,5 года
<i>Биохимия крови</i>										
Общий белок, г/л	50	62	52	48	53	55	72	71	73	68
Креатинин, мкмоль/л	68	77	90	93	85	92	106	105	85	77
Мочевина, ммоль/л	9,3	6,7	5,4	5,9	7,4	7,7	7,5	6,8	6,4	6,6
Холестерин, ммоль/л	7,3	7,4	8,8	8,6	7,6	6,8	5,9	5,2	4,7	4,9
рСКФ, мл/мин	104	88	77	72	73	73	60	60	74	88
Эритроцитурия	15-20 в п/зр.	23-25 в п/зр.	Макро- гемату- рия	2-3 в п/зр.	1-3 в п/зр.	2-3 в п/зр.	3-5 в п/зр.	1-2 в п/зр.	1-3 в п/зр.	1-2 в п/зр.
Суточная протеинурия, г	2,7	5,9	6,0	5,9	3,9	4,3	0,9	0,15	0,46	0,47
Лечение	Фракси- парин	Дипири- дамо- л	Дипиридамо- л, лозартан, розувастатин, тозиллэктомия		Дипиридамо- л, лозартан, розувастатин, метилпреднизолон, циклоsporин		Дипиридамо- л, лозартан, розувастатин, циклоsporин		Дипиридамо- л, лозартан	

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; п/зр. – поле зрения.

* нормы для параметров указаны в таблице №1

крупные участки сегментарного склероза капиллярных петель с образованием грубых сращений с капсулой Боумена, остальные – не увеличены с минимальной мезангиальной пролиферацией. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Фиброз интерстиция и атрофия канальцев, занимают около 30-40% почечной паренхимы. Неспецифическая инфильтрация интерстиция мононуклеарами в зонах склероза. Артерии и артериолы без особенностей. В препарате для иммунофлюорисценции клубочки отсутствуют. Фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз. Комментарий: данная морфологическая картина наиболее характерна для IgA-нефропатии, однако в отсутствие данных иммунофлюоресценции верифицировать диагноз не представляется возможным.

Учитывая данные нефробиопсии и клиническое течение заболевания – развитие нефротического синдрома, отсутствие иммунологических данных за наличие системных заболеваний с поражением почек, увеличение уровня креатинина крови, высокую активность ХГН, снижение до минимума эритроцитурии после проведенной тозиллэктомии, отсутствие эффекта от проводимой нефропротективной терапии, принято решение начать лечение фокального глобального и сегментарного гломерулосклероза глюкокортикостероидами. На этапе подготовки к началу иммуносупрессивной терапии была выполнена вакцинация инактивированными вакцинами от пневмококка и гемофильной палочки. Через 16 месяцев после родоразрешения к проводимой терапии дипиридамолом, лозартаном и розувастатином добавлен метилпреднизолон в дозе 28 мг/сут. (0,6 мг/кг/сут., вес пациентки 45 кг). В течение трех месяцев лечения глюкокортикостероидами эффекта не получено, наблюдался рост про-

теинурии до 5,1 г/сут., развился медикаментозный гиперкортицизм. Доза метилпреднизолон снижена (на 2 мг каждые две недели) с последующей отменой, назначена терапия ингибитором кальцинейрина – циклоsporином (5 мг/кг/сут., целевая концентрация в крови (C₀) 150 нг/мл). Нефротический синдром купирован через 4 недели лечения циклоsporином (200 мг/сут.): суточная протеинурия 0,9 г; общий белок 72 г/л, холестерин 5,9 ммоль/л. Продолжительность терапии циклоsporином составила полтора года до достижения полной и стойкой ремиссии нефротического синдрома, после чего препарат был полностью отменен. Последние полтора года пациентка принимает только лозартан 50 мг/сут., у нее сохраняется стойкая ремиссия нефротического синдрома (табл. 4).

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение дополняет накопленную к сегодняшнему дню информацию о возможности успешного вынашивания беременности и рождения здорового ребенка, а также достижения стойкой ремиссии после родов у пациенток, страдающих ХГН. По-видимому, у нашей пациентки ХГН дебютировал за полтора года до беременности, о чем свидетельствовали перенесенные эпизоды макрогематурии, однако тогда обследование не проводилось. При сроке беременности восемь недель у пациентки развилась протеинурия нефротического уровня с тенденцией к формированию нефротического синдрома. Частота нефротического синдрома при беременности составляет менее 0,1%, преобладающая причина тяжелая ПЭ другая – обострение уже существовавшего ХГН и развитие ХГН *de novo*. Дифференциальный диагноз причины не-

фротического синдрома сложен, особенно, если ПЭ развивается в ранние сроки беременности [18-20]. У нашей пациентки на момент начала наблюдения диагноз ПЭ не предполагался, так как протеинурия нефротического уровня развилась в I триместре, в дальнейшем исключить диагноз наложенной ПЭ позволили стойкое отсутствие артериальной гипертензии и нормальное на протяжении всей беременности соотношение маркеров ПЭ – ангиогенного фактора *fms*-подобной тирозинкиназы-1 и проангиогенного плацентарного фактора роста (SFLt-1; PIGF). Диагностическая значимость сывороточного соотношения SFLt-1/PIGF у пациенток с нефротическим синдромом, особенно до 20 недель беременности, подчеркнута и в наблюдении японских авторов [19]. Кроме того, детали анамнеза заболевания и исключение вторичного поражения почек явились основанием для диагностики первичного ХГН. Биопсия почки не обсуждалась. Отношение к её проведению у беременных остается спорным. Несмотря на то, что данное исследование важно для правильной диагностики первичного заболевания почек и, согласно наблюдениям безопасно для здоровья женщины, нефробиопсия при беременности выполняется редко [14, 21-23].

Вероятной морфологической формой ХГН у пациентки рассматривалась IgA-нефропатия. Для такого предположения основанием послужили клинические проявления, а также данные о структуре клинических и морфологических форм ХГН, которые у беременных сопоставимы с таковыми в общей популяции, а IgA-нефропатия является одной из наиболее распространенных форм ХГН, поражающих женщин детородного возраста [5, 6]. Выполненная через год после родов биопсия почки не верифицировала диагноз IgA-нефропатии по технической причине, но указала, что морфологическая картина биоптата наиболее характерна для данного поражения почек. Выявленный фокальный глобальный и сегментарный гломерулосклероз, скорее всего, имел вторичное происхождение.

С позиции реальной клинической практики важны два момента: первый – течение и исход беременности у пациенток с ХГН и протеинурией нефротического уровня, и второй – течение и прогноз ХБП после перенесенной беременности. Серия проведенных исследований показала, что у пациенток с ХГН, в том числе IgA-нефропатией, чаще диагностируется ПЭ и неблагоприятные перинатальные исходы: высокие показатели младенческой смертности, преждевременных родов, низкой массы тела ребенка при рождении [7, 11]. В настоящее время убедительно доказано, развитие протеинурии и не связанного с ПЭ нефротического синдрома относится к наиболее надёжным маркерам риска осложненного течения беременности и родов [9, 10]. Встречаются сообщения и о благоприятном течении беременности у пациенток с IgA-нефропатией [24].

Подобное благоприятное течение беременности имело место и у нашей пациентки: у неё не было зарегистрировано развития ПЭ, что убедительно подтверждалось определением её маркеров на различных сроках беременности; она имела доношенную беременность и срочные роды, родившийся ребенок – нормальную массу тела, т.е. неблагоприятные перинатальные исходы отсутствовали. Очень вероятно, что такой результат был следствием длительного (с 13 недели беременности) проведения комбинированной терапии низкомолекулярным гепарином и ацетилсалициловой кислотой с динамическим контролем тромбодинамики. К настоящему времени получены убедительные данные, показывающие, что применение низкомолекулярного гепарина ассоциировано со значительным снижением риска ПЭ (коэффициент шансов 0,62; 95% доверительный интервал 0,43-0,90; $p=0,01$) и других плацентарных осложнений у женщин из группы высокого риска, к которой относилась наша пациентка (гипотрофии плода – коэффициент шансов 0,61, 95% доверительный интервал 0,44-0,85, $p=0,003$; перинатальной смертности – коэффициент шансов 0,49, 95% доверительный интервал 0,25-0,94, $p=0,03$), особенно при начале лечения до 16 недели беременности и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (низкомолекулярный гепарин с низкой дозой ацетилсалициловой кислоты по сравнению с применением только низкой дозы ацетилсалициловой кислоты – коэффициент шансов 0,62, 95% доверительный интервал 0,41-0,95, $p=0,03$) [25]. Эффективность использования низкомолекулярного гепарина, имеющего несколько механизмов действия – антикоагулянтное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, антипротеинурическое – во время беременности изучается давно. Механизм развития протромботического состояния при нефротическом синдроме подтверждает обоснованность антикоагулянтной терапии, однако помимо профилактики и лечения тромбоэмболии, низкомолекулярный гепарин оказывает благоприятное воздействие на плаценту, предотвращая развитие плацента-ассоциированных осложнений, хотя необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [15, 16, 26].

Согласно публикациям, течение и долгосрочный прогноз IgA-нефропатии может быть различным в зависимости от исходной тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии. Так, в серии наблюдений не зарегистрировано влияния беременности на долгосрочный исход заболевания почек у женщин с IgA-нефропатией и сохранной функцией почек. У этих пациенток отсутствовало удвоение уровня креатинина в сыворотке крови, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 50% и разница в изменении расчетной СКФ в конце периода наблюдения в группах беременных и небеременных; беременность при IgA-нефропатии не оказывала влияния на риск развития

терминальной почечной недостаточности и старта заместительной почечной терапии. У пациентки с протеинурией около 1 г/сут. регистрировалось увеличение её уровня до 1,5-2 г/сут. и снижение до исходного к концу первого года после родов [27-29]. В другой серии исследований авторы установили зависимость течения IgA-нефропатии от величины артериального давления, почечной функции и мочевой экскреции белка: высокий риск прогрессирования заболевания почек имели пациентки с артериальной гипертензией, исходной расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и протеинурией более 1 г/сут. [30, 31]. Формирование нефротического синдрома, связанного с ХГН, является серьезным неблагоприятным фактором для функции почек. Как показали исследования, у таких пациенток увеличивалась вероятность развития гестационного острого повреждения почек и прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности в ближайшие годы после родов [9, 10]. У нашей пациентки беременность протекала при стабильно нормальных показателях артериального давления и креатинина крови, но высоком уровне протеинурии. Применение антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, по-видимому, способствовало уменьшению уровня протеинурии и выраженности диспротеинемии. Неблагоприятное течение ХГН с развитием вторичного фокального глобального и сегментарного гломерулонефрита, подтвержденного данными нефробиопсии, отмечено в первые два года после родов. Высокая активность ХГН послужила

основанием для проведения иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами, не приведшей к улучшению, с необходимостью последующего назначения ингибитора кальцинейрина – циклоспорина, на фоне которого достигнута стойкая ремиссия нефротического синдрома и улучшение функции почек.

Таким образом, тщательное динамическое наблюдение за пациентками с ХГН во время беременности способствует успешному её завершению, а своевременное патогенетическое лечение ХГН в послеродовом периоде позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания.

Заключение

ХГН и связанный с ним нефротический синдром у беременных являются серьезным фактором риска осложненного течения беременности и родов, а также прогрессирования ХБП. Протеинурия нефротического уровня и развитие нефротического синдрома, при беременности, представляют серьезную проблему в диагностическом плане. Анализ истории заболевания почек, клинической симптоматики и сывороточной концентрации специфических маркеров ПЭ позволяет исключить последнюю. Тщательное динамическое наблюдение на протяжении всей беременности и после родов и выбор оптимальной терапевтической стратегии приводят к благоприятному исходу для матери, плода и улучшают отдаленный прогноз течения ХГН.

Информированное согласие:

Получено информированное согласие пациента на публикацию клинической информации.

Informed consent:

Informed consent was obtained from the patient for the publication of clinical information.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов:

ШЕВ – ведение пациентки, предоставление клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, написание исходного текста рукописи. ВОН – обзор публикаций по теме статьи, написание и окончательное редактирование текста рукописи. НИГ – научная консультация, редактирование текста рукописи.

Author's contribution:

SEV – patient management, provision of clinical material, review of publications on the topic of the article, is writing the original text of the manuscript. VON – review of publications on the topic of the article, writing and final editing of the manuscript text. NIG – scientific consultation, proofreading of manuscript text.

Информация об авторах:

Елена Владимировна Шестеро – врач-нефролог клинко-диагностического центра ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: shestero.doc@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

Ветчинникова Ольга Николаевна – д-р мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отделения трансплантации почки, профессор кафедры терапии Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Ирина Георгиевна Никольская – д-р мед. наук, ученый секретарь, акушер-гинеколог ГБУЗ МО МОНИАГ им. академика В.И. Краснопольского. E-mail: nikolskaya.55@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>

Author's information:

Elena V. Shestero, e-mail: shestero.doc@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2985-7829>

Olga N. Vetchinnikova, e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1888-8090>

Irina G. Nikol'skaya, e-mail: nikolskaya.55@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5579-0084>

Список литературы

1. *Al Khalaf S., Bodunde E., Maher G.M., et al.* Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J of Obstet and Gynecol* 2022; 226: 656-670.e32. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.10.037
2. *Hui D, Hladunewich MA.* Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133(6):1182-1194. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003256
3. *Gonzalez Suarez ML, Kattab A, Grande JP, Garovic V.* Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(1):119-130. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.006
4. *Hocaoglu M, Ecdar SA, Turgut A, Karateke A.* Pregnancy in immunoglobulin M nephropathy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44(1):157-160. DOI: 10.1111/jog.13489
5. *O'Shaughnessy MM, Jobson MA, Sims K, et al.* Pregnancy outcomes in patients with glomerular disease attending a single academic center in North Carolina. *Am J Nephrol* 2017;45:442-451. DOI: 10.1159/000471894
6. *Blom K, Odutayo A, Bramham K, Hladunewich MA.* Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(11):1862-1872. DOI: 10.2215/CJN.00130117
7. *Piccoli GB, Kooij LA, Attini R, et al.* A Systematic Review on Materno-Foetal Outcomes in Pregnant Women with IgA Nephropathy: A Case of "Late-Maternal" Preeclampsia? *J Clin Med.* 2018;7(8):212. DOI:10.3390/jcm7080212
8. *Li Y, Wang W, Wang Y, Chen Q.* Fetal Risks and Maternal Renal Complications in Pregnancy with Preexisting Chronic Glomerulonephritis. *Med Sci Monit* 2018;24:1008-1016. DOI: 10.12659/msm.905494
9. *Madaj A, Mazanowska N, Cygankiewicz A, et al.* Neonatal and Maternal Outcomes among Women with Glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2020;51(7):534-541. DOI:10.1159/000508600
10. *Svetitsky S, Lightstone L, Wiles K.* Pregnancy in women with nephrotic-range proteinuria: A retrospective cohort study. *Obstet Med.* 2024;17(2):96-100. DOI: 10.1177/1753495X231201896
11. *Kaul A, Bhaduarua D, Pradhan M, et al.* Feto-maternal and renal outcomes of nephrotic syndrome in pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2021;32(5):1397-1406. DOI: 10.4103/1319-2442.344760
12. *Nakai K, Sato K, Nohara N, et al.* Successful Pregnancy and Delivery in a Chronic Renal Failure Patient with Membranoproliferative Glomerulonephritis and Preeclampsia-related Nephrotic Syndrome. *Intern Med.* 2024;63(14):2035-2042. DOI: 10.2169/internalmedicine.1972-1923
13. *Fang L, Shen B, Zhang H, et al.* Clinical features and prognosis of pregnancy-related renal damage and pregnancy after chronic kidney disease. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):619. DOI: 10.1186/s12884-023-05941-7
14. *Gleeson S, Lightstone L.* Glomerular Disease and Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(6):469-476. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.08.001
15. Прееклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. М., 2021. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_1. Дата обращения: октябрь, 2025. [Pree'klampsiya. E'klampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivny'e rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodax i poslerodovom periode. Klinicheskie rekomendacii. M., 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_1. Accessed October, 2025] (In Russian)
16. Гломерулярные болезни: иммуноглобулин А-нефропатия. Клинические рекомендации. М., 2024. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_1. Дата обращения: октябрь, 2025. [Glomerulyarny'e bolezni: immunoglobulin A-nefropatiya. Klinicheskie rekomendacii. M., 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_1. Accessed October, 2025] (In Russian)
17. *Siligato R, Gembillo G, Cernaro V, et al.* Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy in Nephrotic Syndrome Due to Primary Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:563094. DOI: 10.3389/fmed.2020.563094
18. *Алексеева М.В, Козловская Н.А, Коротчаева Ю.В и соавт.* Нефротический синдром при беременности. Что это: хронический гломерулонефрит или преэклампсия? *Тер. архив* 2023; 95(6): 500-504. [Alekseeva MV, Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, et al. Nephrotic syndrome during pregnancy. Is it chronic glomerulonephritis or preeclampsia? Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023; 95(6): 500-504] DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202264 (In Russian)
19. *Suzuki T, Ichikawa D, Nakata M, et al.* Nephrotic syndrome due to preeclampsia before 20 weeks of gestation: a case report. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):240. DOI: 10.1186/s12882-020-01876-9
20. *Piccoli GB, Daidola G, Attini R, et al.* Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. *Int J Obstet Gynaecol* 2013; 412-27. DOI: 10.1111/1471-0528.12111
21. *Bolt P, Adamović I, Horaček M, et al.* From diagnosis to treatment of minimal change disease in pregnancy. *CEN Case Rep.* 2025;14(3):374-380. DOI: 10.1007/s13730-025-00996-1
22. *Mondemu SS, Parameswaran S, Ganesh RN, Keepanaseril A.* Native kidney biopsy in pregnancy and postpartum: A single centre experience from India. *Obstet Med.* 2024; 24:1753495X241290664. DOI: 10.1177/1753495X241290664. Online ahead of print

23. *Carosso A, Zonca M, Colla L, et al.* Pregnancy in a woman with recurrent immunoglobulin a nephropathy: A case report. *Case Rep Womens Health* 2018;20:e00074. DOI: 10.1016/j.crwh.2018.e00074
24. *Cruz-Lemini MJ, Vazquez JU, Ullmo J, Llubra E.* Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(2):1126-1144. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.11.006
25. *Kelddal S, Grove EL, Duus CL, et al.* Alterations in Coagulation and Endothelial Function in Nephrotic Syndrome: A Multi-Center, Cross-Sectional Analysis. *Kidney360*. 2025 Jun 6. DOI: 10.34067/KID.0000000865. Online ahead of print
26. *Zullino S, Clemenza F, Mecacci PF, Petraglia F.* Low Molecular Weight Heparins (LMWH) and Implications along Pregnancy: A Focus on the Placenta. *Reprod Sci* 2022;29(5):1414-1423. DOI: 10.1007/s43032-021-00678-0
27. *Wang F, Lu J-D, Zhu Y, et al.* Renal Outcomes of Pregnant Patients with Immunoglobulin A Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2019;49(3):214-224. DOI: 10.1159/000496410
28. *Limardo M, Imbasciati E, Ravani P, et al.* Pregnancy and Progression of IgA Nephropathy: Results of an Italian Multicenter Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 56 (3); 506-512. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.033
29. *Liu Y, Ma X, Lv J, et al.* Risk factors for pregnancy outcomes in patients with IgA nephropathy: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64(5): 730-36. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.06.021
30. *Liu Y, Ma X, Zheng J, et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Kidney and Pregnancy Outcomes in IgA Nephropathy. *Am J Nephrol* 2016; 44(3); 187-193. DOI: 10.1159/000446354
31. *Su X, Lv J, Liu Y, et al.* Pregnancy and Kidney Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 70(2); 262-269. DOI:10.1053/j.ajkd.2017.01.043

Дата получения статьи: 30.10.2025

Дата принятия к печати: 15.01.2026

Submitted: 30.10.2025

Accepted: 15.01.2026

Андрей Петрович Ильин



25 февраля 2026 г. ушел из жизни Андрей Петрович Ильин – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, главный врач клиник Fresenius Medical Care в России, автор многочисленных научных работ, публикаций и клинических рекомендаций в области диализа.

Андрей Петрович в 1985 году с отличием окончил Самарский государственный медицинский институт. Свой трудовой путь он начал в Ульяновской областной больнице в должности врача-анестезиолога. В 1990 году Андрей Петрович возглавил отделение гравитационной хирургии крови, а спустя 10 лет стал главным врачом Ульяновской областной больницы. С 2005 года возглавлял отделение диализа Ульяновской областной больницы.

В 2007 году Андрей Петрович перешел на работу в компанию Fresenius Medical Care. Первый диализный центр компании был открыт Андреем Петровичем Ильиным в г. Ульяновск в 2008 г. В 2015 году он стал главным врачом всех диализных клиник компании Fresenius Medical Care. За годы его трудовой деятельности и при его непосредственном участии произошло становление стандартов оказания диализной помощи в клиниках компании по всей стране.

Андрея Петровича всегда отличала высокая ответственность за порученное дело и стремление к новому. Энергичный человек и настоящий лидер, который всегда мог разрешить любую трудную ситуацию.

Память об Андрее Петровиче надолго останется в наших сердцах.



KDIGO – Международная независимая организация, занимающаяся разработкой и внедрением основанных на доказательствах рекомендаций по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний почек.

Для выполнения этой задачи KDIGO проводит конференции по противоречиям, комплектует доказательную базу, и создает и публикует рекомендации, разрабатываемые рабочими группами, в которые входят ведущие специалисты в той или иной области.

Российское Диализное общество активно сотрудничает с KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) с 2010 года.

За это время по инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ многие рекомендации KDIGO.

Полный список и тексты Рекомендаций KDIGO можно найти по ссылке <https://kdigo.org/guidelines/>, там же можно ознакомиться с имеющимися переводами Рекомендаций на русский язык.

Вебинары, проводимые KDIGO совместно с ISN по различной тематике доступны:

на сайте KDIGO <https://kdigo.org/conferences/glomerular-diseases/>

на Youtube канале KDIGO https://www.youtube.com/channel/UCm7zHM_wBaPbQxRDJwyvqMg

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.



Российское Диализное Общество
аффилировано к ISN более 10 лет.

Российское Диализное Общество аффилировано к ISN более 10 лет. Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по региону «Новые Независимые Государства и Россия». В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана. После WCN 2025 года изменился состав региональной команды.

Текущий состав команды:

Кирилл Комиссаров (Беларусь) –
председатель команды
Николай Буланов (Россия) –
заместитель председателя команды
Лариса Приходина (Россия) – член команды
Фергюс Каски (Великобритания) –
представитель Исполнительного комитета ISN
Нора Саришвили (Грузия) –
представитель аффилированного общества
Абдужаппар Гайпов (Казахстан) – член команды
Олимхон Шарапов (Узбекистан) –
представитель аффилированного общества
Константин Вишневецкий (Россия) –
представитель аффилированного общества

Дмитро Иванов (Украина) –
представитель аффилированного общества
Ольга Воробьева (Россия) – член команды
Ирма Чохонелидзе (Грузия) – член команды
Айпери Асанбек Кызы (Республика Киргизия) –
член команды
Анна Петрова (Украина) – член команды
Комильджон Хамзаев (Узбекистан) – член команды
Ашот Саркисян (Армения) – член команды
Исмоил Рашидов (Таджикистан) – член команды
Мейлис Реджепов (Туркменистан) – член команды
Тарсила Эмануэль (Танзания) – член команды

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>

С 2021 года начала работать новая программа ISN – программа Региональных учебных центров, эти центры начинают функционировать во всех регионах мира, для России и СНГ таким центром стала ГКБ имени С.П. Боткина (г. Москва)

Всемирный конгресс нефрологов 2025 состоялся в Дели 6-9 февраля 2025 года в смешанном формате, Всемирный конгресс нефрологов 2026 состоится 28-31 марта 2026 года в Йокогаме.

Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN.

Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу rosdialysis@mail.ru к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Согласно предложению ISN члены РДО, оплатившие групповое членство в ISN являются членами ISN на 2025 год. Инициатива продолжает действовать, желающие продлить групповое членство на 2026 год или оформить групповое членство на 2026 год могут, как и прежде, сообщить о своем намерении Телеграм-канале РДО [nephro_rus](https://t.me/nephro_rus): чат. Координатором является Н.М. Буланов.

Председатель РДО
Е.В. Захарова

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research
- Regional Training Centers



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA более 10 лет, и к ЕКНА (European Kidney health Alliance) – более 5 лет.

Множество конференций РДО проходили при поддержке и под эгидой ERA, а в марте 2018 года силами Регистра ERA при участии РДО был проведен курс СМЕ по Эпидемиологии (Introductory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах ЕКНА <http://web.era-edta.org/ekha>.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подавались в Регистр ERA по 2020 год, включительно:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публиковались в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://www.era-edta.org/en/registry/registries/registry-information/>

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, ведению пожилых пациентов с ХБП и сосудистому доступу:

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1987>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=72>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=74>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2177>

Члены РДО принимают участие в работе ERA с молодыми нефрологами (YNP и YNP Advisory Program):

<http://web.era-edta.org/ynp-national-representatives>

<http://web.era-edta.org/era-edta-ynp-advisory-program>

Узнать все новости ERA, стать членом ERA и принять участие в работе программ и конгрессов можно по ссылке: <http://web.era-edta.org/>.

62 Конгресс состоялся в Вене 4-7 июня 2025 года.

63 Конгресс состоится в Глазго 3-6 июня 2026 года.

С 2022 года члены РДО, оплатившие взносы за предыдущий год, становятся членами ERA. Если у вас изменился электронный адрес, просьба сообщить актуальный адрес в секретариат РДО по адресу godialysis@mail.ru.