

Статья поступила в редакцию 21.06.2024 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2024-3-13-25 EDN: НРМУМУ

**Информация для цитирования:**

Разумов В.В. УТИЛИТАРНЫЙ ПРАГМАТИЗМ КОНЦЕПЦИЙ KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ОБОЧИНЕ ПАРАДИГМ БИОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ // Медицина в Кузбассе. 2024. №3. С. 13-25.

**Разумов В.В.**Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России,  
г. Новокузнецк, Россия

## УТИЛИТАРНЫЙ ПРАГМАТИЗМ КОНЦЕПЦИЙ KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ОБОЧИНЕ ПАРАДИГМ БИОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ

В публикации констатируется, что 20-летняя стагнация клинических установок концепций Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) и Хронической Болезни Почек (ХБП), оперирование ими деформированными представлениями о почечных процессах и функциях проистекают из концептуальной сущности KDIGO и ХБП как состояния с значительной потерей массы почечной ткани, соответствующему синдрому, неспособному приблизиться к функциональной диагностике начальных стадий хронических нефропатий.

В статье развивается представление И. Давыдовского о прагматизме как сугубо медицинском понимании биологического явления, коим является патологический процесс, без осмысления его исторического содержания, плодотворность которого (осмысления) для клиники ко времени формирования концепций KDIGO и ХБП уже была доказана эволюционной физиологией, располагающей основательно изученными сравнительной морфологией и физиологией позвоночных закономерностями эволюционного развития экскреторных органов.

Приводятся примеры лежащих на поверхности клинических эквивалентов проявлениям функциональных ступеней исторического развития почек, проигнорированных концепциями по причине утилитарного прагматизма клинического мышления. Правомерность практического использования положений эволюционной физиологии доказывается их фундаментальной ролью в развитии космической биологии и медицины, намного опередивших появление концепций KDIGO и ХБП.

В фокусе современного изучения эпидемичности ХБП, не имеющего отношения к рассматриваемым концепциям, оказываются молекулярные механизмы как эмбриогенеза, так и нефросклероза, трактовка которых в понятиях эволюционной биологии сформировала эволюционную нефрологию. Вскрытые ею факты экспрессии одних и тех же генов при нормальном нефрогенезе и нефросклерозе определяют вектор поисков антифиброгенных вмешательств и подтверждают применимость к явлениям патологии утверждения одного из основателей синтетической теории эволюции Ф. Добжанского, что «...ничто в биологии не имеет смысла, как в свете эволюции...».

**Ключевые слова:** эпидемичность ХБП; концепция KDIGO; концепция ХБП; эволюционная физиология; эволюционная нефрология; программированное развитие, прагматизм

**Razumov V.V.**

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

### THE UTILITARIAN PRAGMATISM OF THE CONCEPTS OF KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE ON THE SIDELINES OF THE PARADIGMS OF BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

The publication claims that the 20-year stagnation of the clinical settings of the concepts of Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) and Chronic Kidney Disease (CKD), their operation with distorted beliefs about renal processes and functions stems from the conceptual essence of KDIGO and CKD as a condition with significant loss of renal tissue mass corresponding to the syndrome, unable to approach the functional diagnosis of initial stages of chronic nephropathies.

The article develops I. Davydovsky's idea of pragmatism as a purely medical understanding of a biological phenomenon, which is a pathological process, without comprehension its historical content, the fruitfulness of which (comprehension) for the clinic at the time of the formation of the concepts of KDIGO and CKD was proved by evolutionary physiology, which has thoroughly studied the comparative morphology and physiology of vertebrates patterns of evolutionary development of excretory organs.

Examples of underlying clinical equivalents to the manifestations of functional stages of the historical development of the kidneys, ignored by concepts due to the utilitarian pragmatism of clinical thinking, are given. The validity of the practical use of the provisions of evolutionary physiology is proved by their fundamental role in the development of space biology and medicine, which far outstripped the emergence of the concepts of KDIGO and CKD.

The focus of modern research on the epidemiology of CKD, which is not related to the concepts under consideration, turns out to be the molecular mechanisms of both embryogenesis and nephrosclerosis, the interpretation of which in terms of evolutionary biology has shaped evolutionary nephrology. The facts of expression of the same genes revealed by her, as in normal nephrogenesis, as in nephrosclerosis, determine the vector of searches for antifibrogenic interventions and confirm the applicability to the phenomena of pathology of the statement of one of the founders of the synthetic theory of evolution Th. Dobzhansky that «...nothing in biology makes sense except in the light of evolution...»

**Key words:** CKD epidemic; KDIGO concept; CKD concept; evolutionary physiology; evolutionary nephrology; programmed development, pragmatism

**Т**ренд роста заболеваемости ХБП в XXI в., прослеженный от начала разработки в 1995 году концепции Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) [1] («Инициатива качества исходов диализа» (КДОГИ)), трансформировавшейся без идеологических изменений в концепцию KDIGO («Инициатива качества исходов болезней почек» (КДИГО) [2, 3] и воспринятые отечественной концепцией ХБП [4], не обнаружил даже намека на платообразность как в отечественной, так и в зарубежной медицине [5-7], несмотря на практическую целенаправленность этих концепций, базирующихся на положениях доказательной медицины (ДМ). Проект «Глобальное бремя болезней» (GBD), объединяющий множество источников данных по всему миру, оценил увеличение распространенности ХБП с 2005 по 2015 гг. на 19,6 %, и среди 310 заболеваний рейтинг ХБП вырос с 30 в 1990 году до 22 в 2005 г. и 20 в 2015 г. [8]. По прогнозам, число людей, получающих диализ или трансплантацию, удвоится с 2,6 миллионов в 2010 году до 5,4 миллионов в 2030 году [9]. В первом приближении причинность тому видится в улучшающейся диагностике ХБП, постарении населения, возрастании в нем распространенности метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертонии и ряде других причин [10].

По существу же, этот тренд является сколком с вектора непрерывной акселерации распространенности всех хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ), побудившей Всемирную организацию здравоохранения выпустить в 2013 году Глобальный план действия по профилактике НИЗ и борьбе с ними до 2030 года с целью снижения на 25 % преждевременной смертности от ряда болезней.

Бремя неинфекционных социально значимых сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических, эндокринных, нейродегенеративных заболеваний, устоявшийся в развитых странах предел средней продолжительности жизни, несмотря на увеличение расходов на здравоохранение, подводят к представлениям о пределах парадигм как в частных разделах медицины, так, возможно, и в медицине в целом [10].

Проблема необходимости пересмотра концепций практической медицины далеко не нова. В 1962 г. И. Давыдовский [11] озвучил проблему причинности замены каузального, клинического мышления фактологией лабораторно-инструментального содержания. Рассудочное мышление и нарастающий технизм в практической медицине явились, по И. Давыдовскому, оборотной стороной пренебреже-

ния ею естественно-исторических аспектов познания, ориентированности ее на здравый смысл, на практическую выгодность мысли, на прагматизм и эмпиризм. Сегодня онкология открыто признает кризис своей парадигмы. «Концепция химиотерапии онкологических заболеваний – это вообще XIX век и требует кардинального пересмотра» (А. Козлов [10]). По Е. Свердлову [12], «...необходим пересмотр философских концепций, на которые опираются попытки понять принцип организации живых систем с молекулярных позиций...». Сейчас, через 60 лет после той дискуссии, приходится констатировать, что И. Давыдовский оказался прав, что надежные фундаментальные основы практической медицины отсутствуют, несмотря на пережитый в ней бум ДМ, не ставшей ее методологической панацеей [13].

На примере концепций КДОГИ, послуживших матрицей для КДИГО и для отечественной концепции ХБП, выросших на почве ДМ, предпринята попытка показать продолжающуюся отчужденность как отечественной, так и зарубежной нефрологии от биологии, как, возможно, одной из причин их несостоятельности в первичной профилактике, являющейся наиболее эффективной стратегией сохранения индивидуального и популяционного здоровья. Поскольку эти концепции не имеют принципиальных различий, понятие «концепции ХБП» будет употребляться в собирательном смысле, относящемся ко всем трем.

Следуя принципам ДМ о целесообразности выбора конечными точками наблюдения не процессов, а событий, не вызывающих сомнения в оценке состояния здоровья, – летальности или тяжелых необратимых осложнений нозологий – КДОQI и последующие концепции ХБП ориентировались на выраженные стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) по величинам СКФ. В этом стремлении концепции ХБП, сделав шаг вперед, сделали несколько шагов назад от принципов почечной физиологии.

Во-первых, процессу клубочковой фильтрации (КФ) концепции ХБП придали статус почечной функции. Путаницей этих понятий они обесценили 250-летние поиски принципов функционирования почек, не объяснив необходимость этой вульгаризации, оборотной стороной которой явилось, во-вторых, замалчивание процесса канальцевой реабсорбции: ведь определение расчетных значений СКФ (рСКФ) не предполагает ее определения. Так что напоминание Ю. Наточина нефрологам о необходимости разделения в почках почечных процессов и функций отнюдь не лишне [14].

Третье прегрешение концепций ХБП – это признание КФ не просто функцией, а основной, интегральной, обобщенной, всеобщей, глобальной функцией почки. «Глобализация» процесса КФ была навеяна, конечно, прагматическим отношением к клиническим успехам, связанным с внедрением в медицину положений концепции гиперфилтрации Б. Бреннера о клубочковых гемодинамических нарушениях как факторах, инициирующих развитие болезней почек и их прогрессирование. Экспериментальные исследования на состояниях со значительной аблацией массы почечной ткани привели Б. Бреннера и соавт. [15] к представлению о гиперфилтрации в оставшихся нефронах как вначале физиологическом механизме адаптации почки к потере ее массы, но постепенно, с усугублением этой потери превращающейся в прогрессирующий самоподдерживающийся процесс, потерявший связь с этиологией, но уже прогнозируемый в характере своего исхода.

Уже с начальных экспериментальных исследований со значимой аблацией почечной ткани был обнаружен протективный эффект малобелковой диеты в связи со снижением внутрисклубочкового давления и прироста СКФ как основы одного из принципов лечения заболевания почек у человека малобелковой диетой, интенсивно пропагандируемый концепциями ХБП. В тех же экспериментальных исследованиях с экстирпацией значимой массы почечной ткани была доказана эффективность по противодействию гломерулосклерозу гипотензивных препаратов, снижающих не только системную, но и внутрисклубочковую артериальную гипертензию, воздействующих на звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Именно на аналогичные данные опирается принцип нефропротекции гипотензивными препаратами, влияющими на звенья РААС, столь успешно эксплуатируемый концепциями ХБП.

Концепция Б. Бреннера объяснила природу установленного уже в 1977 году W. Rutherford факта утраты хроническими нефропатиями с исходно разными этиологиями и специфическими патоморфологическими изменениями своей специфики после некоторого периода естественного течения, приобретение ими сходной как патологической картины, так и скорости прогрессирования ХПН, которая (скорость) подчиняется математически выражающейся закономерности 2-кратного увеличения сывороточного креатинина (Scr) при потере 50 % почечной массы: с достижением функционирующей почечной паренхимы некоторой критической массы адаптивная, по существу, гиперфилтрация начинает представлять собой путь окончательного разрушения остаточных нефронов, исходно не предназначенных к непрерывному функционированию в режиме гиперфилтрации. Эта закономерность позволяет по динамике величин Scr и СКФ прогнозировать время достижения финальной точки этой прогрессии.

До концепции KDOQI СКФ не считалась претендентом на роль начального признака ХПН по

причине отношения к ней как к процессу, к тому же характеризующему не функцию почек, а массу ее функционирующей ткани [16], ошибочно полагающего (отношения), что мера массы структуры не может быть мерой ее функции. Определение СКФ пробой Реберга-Тареева полагалось, поэтому, необходимым для здравоохранения поликлинического уровня [17], оставаясь уделом специализированных его структур.

Казалось, что концепция гиперфилтрации поставила все по своим местам. 90-е годы XX века были временем начала внедрения ее положений в клинику. Вкупе с результатами широко проводимой (за рубежом) заместительной почечной терапии хроническим гемодиализом положения концепции гиперфилтрации уже к началу XXI века проявили эффект ощутимого улучшения исходов лечения как у диализных пациентов, так и у еще большего контингента больных с заболеванием почек до появления у них необходимости в заместительной терапии, аккумулированные (положения) в концепцию KDIGO. В ослепляющем свете начальных успехов, достигнутых в основном у пациентов с массой почечной ткани, уже приближающейся к критической или достигшей ее, для концепции ХБП оказалось по практическим соображениям не так уж важным щепетильное для физиологии почек разграничение почечных процессов и функции; поэтажная по нефрону локализация седалища нефропатии и дефиниция СКФ как таковой, о которых говорилось выше. Одним росчерком пера концепции ХБП, начиная с KDOQI, переименовали процесс КФ не просто в функцию, а в интегральную функцию почки, сославшись на якобы «...широко распространенные представления о СКФ как обобщенной мере почечной функции в норме и патологии...».

Авторы концепций ХБП могут сослаться на публикацию самого Б. Бреннера [18], в которой СКФ определена им как общая функция почки, но, скорее всего, как оборот речи, поскольку во всех последующих многочисленных статьях как экспериментального, так и клинического содержания Б. Бреннер не возвращался к такой интерпретации СКФ, однозначно оценивая ее как суррогатный показатель массы почечной ткани или количества функционирующих нефронов. Мантрой всех его публикаций был акцент на негативном влиянии недостаточного количества почечных клубочков, выраженного через гиперфилтрацию, на развитие нефропатий или их прогрессию.

Прагматические установки концепций ХБП для определения новоиспеченной функции почек заменили клиренсный метод определения СКФ по соотношению Scr с величиной экскреции его с мочой ( $C_{Cr}$ ) на определение рСКФ только по величине Scr, совершив еще одно отступление от канонов почечной физиологии. Клиренсный метод, первоначально примененный в 1929 г. Д. Ван-Слайком для мочевины, как основному (как считалось) яду уремии, и ей обязанный своим названием, – clearance (C; очищение) – он более 10 лет оставался в кли-

нике втуне, не представляя для нее интереса, пока физиолог Г. Смит [19] в 40-х годах XX века не взглядел в нем ключа к расшифровке сущности функционирования почки по обеспечению, в понятиях К. Бернара, постоянства внутренней среды организма, а в понятиях У. Кеннона, — ее гомеостаза.

Клиренсный метод, заменивший урометрию и ставший по  $C_{\text{инулин}} (C_{\text{in}})$  в почечной физиологии кардинальным, обогатил уже к началу второй половины XX века физиологию почек знаниями о почечной гемодинамике; процессах КФ, канальцевой реабсорбции и секреции каждого из ингредиентов сыроворотки крови и мочи; новыми представлениями о механизмах мочеобразования, типах диуреза, функциях почек и их эволюционно обусловленной субординации. Клиренсный метод лишил понятие экскреторной, выделительной функции почки ореола визитной карточки ее функционального предназначения, придав диурезу статус всего лишь оборотной стороны гомеостатической функции почки. Через понятия о клиренсе осмотических веществ ( $C_{\text{OSM}}$ ) с количественно равной ему по объему клиренсу осмотически связанной воды; о клиренсе осмотически свободной воды ( $C_{\text{H}_2\text{O}}$ ) и транспорте осмотически свободной ( $T C_{\text{H}_2\text{O}}$ ) клиренсный метод предоставил клинике возможность количественного выражения почечной способности к разведению и концентрированию мочи. Проба Реберга-Тарева по  $C_{\text{cr}}$  несла информацию о процессах и КФ, и канальцевой реабсорбции, менее точную, чем по  $C_{\text{in}}$ , но приемлемую для ситуаций без выраженной ХПН.

Клиническая же нефрология не восприняла по причинам, указанным И. Давыдовским, революционных преобразований в почечной физиологии, и до появления KDOQI основными инструментами функционального исследования почек в клинике остались по-прежнему горшок для диуреза (хорошо, если мерный), урометр и определение  $Scr$ . Язык почечной физиологии и ее понятия были (и остались) пустым звуком для врачей, хотя и освещались в отечественных почечных руководствах и монографиях 1970-1990 гг., благодаря стараниям физиолога Ю. Наточина.

Последствия пренебрежением истинностью не ставили себя долго ждать. Навязанное концепциями ХПН определение рСКФ столкнулось с непредвиденными трудностями. Чехарда классификаций ХПН до концепции KDIGO сменилась при ней еще большей чехардой формул определения рСКФ. Е. Poggini и соавт. [20] констатировали, что с 1957 г. для оценки рСКФ были разработаны более 70 уравнений, основанных на величинах  $Scr$  и/или цистатина-С. Проведя сравнение рСКФ и клиренсных СКФ (кСКФ) у ~ 40000 реципиентов почечного трансплантата, больных ХБП, сахарным диабетом (СД) 2 типа и поликистозом почек, авторы выявили расхождение значений рСКФ с кСКФ на  $\pm 30,0\%$ , почему значения рСКФ неправильно диагностировали ХБП в 30-60 % случаев; темпы снижения СКФ оказались неоднозначными между кСКФ и рСКФ. Авторы полагают, что настало вре-

мя для критической оценки принципа определения рСКФ и видят проблему не в математических ухищрениях, а в использовании  $Scr$  и/или цистатина-С в качестве маркеров функции почек. Е. Bystad и соавт. [21] в течение 11 лет следили у пациентов с метаболическим синдромом (МС) за динамикой гиперfiltrации по клиренсу йогексола, трактуемого показателем количества нефронов. Так что в концепциях ХБП проблема не только в методике определения СКФ, но и методологии интерпретации этого показателя.

Все та же надуманность концепциями ХБП о СКФ как об интегральной функции почки, использование малоинформативных методов определения рСКФ завели в тупик изучение почечного функционального резерва (ПФР). А концепция гиперfiltrации возродила к впервые проявленному Т. Аддисом, но после него угасшему интересу к скрытым почечным резервным возможностям, вылившемуся в представления Дж. Боша о ПФР [22]. Однако отданная на откуп клинике, проблема ПФР и после 4-х десятилетий остается недостаточно разработанной, и не было убедительно доказано, что она приносит клиническую пользу сверх используемых в настоящее время диагностических или прогностических тестах [23].

Выбор концепциями ХБП значения рСКФ в  $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  нижним пределом ее нормального значения несомненно связан с ориентацией на азотистый обмен, поскольку оно гарантирует наличие еще 40-45 % массы нефронов, предохраняющей от повышения  $Scr$ . Поэтому среди контингентов с рСКФ  $\geq 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  оказывает немало лиц без признаков почечного повреждения, но уже имеющих уменьшенное количество нефронов, то есть ХПН, но замаскированной ПФР и формально не отвечающих критериям ХБП. Заложенная в концепциях ХБП несостоятельность функционального критерия привела к разномасштабности шкалы стадий ХБП. При ХБП 1 и 2 ст. функциональная способность почек формально еще сохранена, почему диагностика этих стадий опирается на иные, чем функциональные, показатели повреждения почек. Стадии же ХБП 3А уже сопутствует наибольшая частота значимых сердечно-сосудистых осложнений и летальности в целом от почечных факторов риска (ФР), называемых кардиоренальными, хотя почечной природе этих состояний и летальности соответствует обозначение как ренокардиальных.

Дисбалансом в критериях стадий ХБП можно объяснить затруднения в оценке нефрологической ситуации у немалого количества лиц пожилого и более старшего возраста с рСКФ  $< 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ , но с низким риском дальнейшего ее уменьшения при отсутствии у них ФР ХБП, с лучшей выживаемостью по сравнению с лицами с теми же уровнями СКФ, вызванных медицинскими ситуациями [24]. Эти же затруднения возникают при оценке нефрологической ситуации у контингентов с односторонней нефрэктомией при травме почки, ее донация или онкопатологии. Сегодня долгосрочные

риски донации почки констатируются как неопределенные при более чем 50-летней ее истории [25]. По KDIGO-2017 приемлемым критерием для донорства считается величина СКФ в 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [26]. Ситуация такова, что, с одной стороны, убедительные доказательства подверженности лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> долгосрочным повышенным рискам продолжающейся потери СКФ, высоким показателем ССО и смертности не должны приниматься во внимание применительно к донорам в связи с отсутствием у них почечного или сопутствующего заболевания. С другой стороны, только продолжительное, 20-летнее наблюдение за ними выявляет возрастающую частоту ХБП, в основном от СД и АГ, ускользающее от наблюдений меньшей продолжительности. В целом же, концепции ХБП с их убогими представлениями о почечных процессах и функциях, сосредоточенностью на пред- и диализных состояниях обнаруживают несостоятельность, как только берутся за менее тяжелые стадии ХПБ.

Она же обнаруживается в воздержании концепций ХБП от понятия ХПН, употребляемого ими для характеристики только 5-й, терминальной стадии ХПН (тХПН). Получается, что ХПН либо нет, либо она сразу уже тХПН, а между этими состояниями существуют разные уровни сниженной некоей глобальной почечной функции, но не отвечающие почему-то понятию ХПН. А не отвечающие потому, что концепции ХБП оказались не в состоянии ответить на мучивший до них нефрологию вопрос о раннем маркере ХПН. Предложенная взамен риторика находится в диссонансе с постадийной диагностикой хронических недостаточностей прочих внутренних органов, игрой в понятия расхолаживая врачей от диагностики начальных проявлений ХПН.

Несмотря на явный дисбаланс в масштабах стратификации стадий ХБП и двойственность критериев своей диагностики, концепции ХБП сочли возможным признать сущностным для себя состояние почек только с критической массой, соответствующей их ≥3А стадиям, подмяв под него начальные стадии хронических нефропатий с иным, чем функциональный, критерием повреждения почек. Именно это состояние, достигшее критической массы почечной ткани или пограничное с ней, с количеством клубочков ниже должного медианного значения, уже потерявшее связь с первопричинами нефропатий, ставшее уже необратимым, составляет сущность концепций ХБП как таковой, самовозвеличивших себя до даже не междисциплинарного, а наддисциплинарного уровня. Фактически же это состояние соответствует понятию лишь специфического синдрома, как оно порой характеризуется в литературе [27], навязывание которого начальным этапам хронических нефропатий искажает оценку действительности.

Концепции ХБП, попутав процессы с функциями и функциональное с морфологическим, привлекли к себе внимание своей прагматичностью. Унифицированность критериев ХБП, хотя и хромающих двойственностью и разномасштабностью,

представлялась все же более приемлемой, чем многочисленность существовавших до нее классификаций ХПН с разнообразием сопутствующих им критериев и понятий, что улучшило глобальное взаимопонимание. Она же позволила по данным метаанализов определиться, хотя бы ориентировочно, с ~ 13,5 % распространенности ХБП у населения во всем мире [6-10]. Концепция KDOQI и ее последующие модификации явились основой междисциплинарных практических клинических рекомендаций, сыгравших положительную роль во внедрении в нефрологическое сознание необходимости определения СКФ, пускай даже с фантазмагорическим ее толкованием.

Дело в том, что улучшению исходов вмешательства у диализных и преддиализных контингентов концепции ХБП обязаны не своими новоявленными представлениями по физиологии почек, а тому, что манипулируя рСКФ как некоей глобальной функцией, они неосознанно эксплуатируют ее как фактически морфологический, хотя и искаженный формулами рСКФ, но все же показатель массы функционирующей почечной ткани, то есть опирались (и продолжают опираться) в своих действиях и рекомендациях на морфологический субстрат болезни, считающийся со времени основателя патологической анатомии Дж. Морганьи краеугольным камнем парадигм общей патологии и медицины. Ведь именно морфологическая подоплека концепции гиперфилтрации как суррогатного предиктора массы функционирующей почечной паренхимы обеспечила приемлемость для клинических условий ее положений, отраженный свет достоинств которых позволяет концепциям ХБП до настоящего времени держаться на плаву, несмотря на массу их противоречий с физиологией почек. Морфологический фундамент концепции гиперфилтрации объясняет сохранность ее достоинств и после экспериментальных доказательств основой снижения СКФ и прогрессирования ХПН тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) [28].

В ситуациях с массой почечной ткани, приближающейся к критической или уже достигшей точки невозврата, с уже истощенностью ПФР значения рСКФ начинают все точнее и точнее соответствовать величине остатков функционирующей ткани, порождая иллюзию мощности формул определения рСКФ, но фактически пригодных лишь для определения сроков начала заместительной терапии. В противоположных же ситуациях, с почечной массой, еще далекой от критической, а потому с диапазоном высоких значений КФ, рСКФ утрачивает информативность [23]. Однако проспективные исследования на молодых контингентах с менее тяжелым спектром ХПБ (1-3 ст.) для оценки эффективности рекомендаций KDIGO относительно рисков прогрессии самих категорий ХБП, рисков развития тХПН, ССО и летальности ранжируются по-прежнему канонизированными с 2002 года величинами рСКФ [29]. Считается, что альтернативного метода определения «всеобщей» функции почек, кроме как определение рСКФ по Scr, не существует [30].

В поисках этих, начальных признаков функциональных почечных нарушений концепции ХБП могли бы воспользоваться закономерностями функциональных дезорганизаций вообще, к тому времени уже установленных эволюционной физиологией. Основатель эволюционной физиологии Л. Орбели неоднократно повторял, что не биологи, а «...что клиника натолкнулась на мысль, что в известных случаях некоторые симптомы болезни представляют собой отголосок того, что имело место на более ранних этапах развития; что в некоторых случаях мы имеем дело с отголоском эволюционного процесса, с возвращением к тем функциональным отношениям, которые характерны для более ранних периодов развития» [31]. Л. Орбели апеллировал к идее невролога Д. Джексона, с последней четверти XIX в. трактовавшего патологические проявления в неврологии с точки зрения эволюционного возраста измененных нервных структур. Им была сформулирована закономерность «сопротивления» психической функции ее нарушению при болезни в зависимости от эволюционного возраста пораженной структуры, получившая название закон Джексона: «...Я давно полагал, что рассмотрение болезней нервной системы с точки зрения возврата к предшествующим ступеням эволюции, то есть с точки зрения диссоциации, могло бы нам оказать большую помощь при исследовании нервных болезней...» [32].

Идея о высвобождении функций древних уровней приспособлений после выключения высших уровней адаптивных механизмов послужила ключом к пониманию нормальной физиологией принципов функционирования у многочисленных классов животного мира, трансформируя ее в эволюционную физиологию. Поэтому у Л. Орбели было достаточно оснований утверждать, что вскрыть замаскированные во взрослом организме функциональные следы прошлого, сделать их явными могут только патологические условия, возникающие при заболевании или создающиеся экспериментально, почему причислял клинические наблюдения к одному из методов эволюционной физиологии и ратовал за тесную связь клиники с физиологией.

В унисон представлениям Л. Орбели звучали идеи В. Неговского по эволюционным закономерностям угасания и восстановления жизненных функций организма, установленных реаниматологией. По В. Неговскому, «...общей закономерностью при угасании функций ЦНС является последовательность выключения различных ее отделов, начиная с более молодых и сложных к более простым и древним...» [33].

Эволюционные идеи нашли отклик у патофизиологов. Г. Крыжановский обнаруженное Л. Орбели «расползание», «растекание» по мембране мышечного волокна взрослого животного холинорецептивных структур после его денервации называл рекапитуляцией холинорецепторной зоны по эмбриональному типу и указывал на участие в этом феномене генетического аппарата, дерепрессии части структурных генов в результате биологического рас-

тормаживания в норме репрессированных процессов [34].

В свете положений эволюционной физиологии о сохранении индивидуумом в себе закономерностей эволюционного развития структур и функций своих предков функциональная дезорганизация предстает не стихийно протекающей, не «срывом компенсации», не «парадоксальной, глубоко извращенной формой деятельности», а подчиненной закономерностям филогенетического развития, повторяющимся теперь в обратном порядке, ретроградной рекапитуляцией. Вот почему Л. Орбели еще в 1958 году одну из последних лекций озаглавил «О взаимоотношениях эволюционной физиологии и медицины» [35], не вызвавшей резонанса в медицине.

А эволюционной физиологии почек к окончанию XX века, основанной на эволюционной морфологии основных филогенетических линий, имелось что представить по исторической иерархии почечных функций млекопитающих [19, 36, 37]. Не экскреторная, а гомеостатическая сущность почечной деятельности была для почечной физиологии уже азбучной истиной. По Л. Орбели, ведущим принципом функциональной эволюции, диктующим развитие функциональных систем, в том числе и систем осморегуляции, являлась необходимость обслуживания прогрессирующей эволюции головного мозга, энцефализацию. Именно поэтому осморегулирующий аспект почечной деятельности, венчающий филогенетическое развитие функций почки позвоночных, а потому стоящий на вершине и эволюционной, и иерархической их лестниц, а не какой-нибудь другой, был избран Ю. Наточиным и как пример необходимости взаимопроникновения физиологии и медицины для развития каждой из наук, и как ключевой для понимания сущности почечной патологии в его послесловии к научной сессии «Наука — здоровью человека» общего собрания РАН и РАМН [38].

В контексте изложения о ступенях почечной дисфункции необходимо их эволюционное освещение. Первой структурой еще в докембрийской эре, начавшей ~ 1,0-1,5 млрд. лет назад эволюционное развитие в направлении почки приматов, включая человека, был протонефридий многоклеточного предка из группы кишечнополостных, обитающий в соленоватых водах. Эта предпочка состояла из системы трубочек, слепо заканчивающихся в проксимальном отделе специальными («пламенными») клетками с многочисленными отростками, пронизывающими все тело этого червеобразного предка. Эти клетки секреторным процессом из межклеточных пространств извлекали жидкость с растворенными веществами, проталкиваемую к выходным отверстиям энергичными кольцевыми («мерцанием») отростков этих же клеток, обращенных в просвет трубочек. Примитивная система экскреции низших червей уже выполняла функцию гипотонической осморегуляции, удаляя из организма избыток воды с максимальным возвращением в него из мочи ионов Na. Система трубочек как коллектора, мерцатель-

ный эпителий в проксимальном их отделе, секреторный процесс как способ образования экскрета и гипотонический тип осморегуляции сохраняются и в гломерулярной почке приматов, претерпевая, естественно, эволюционные метаморфозы.

Причинность пребывания предка ствола эволюционного дерева млекопитающих в соленоватой среде, потребовавшей создания механизма гипотонической осморегуляции, объясняется условиями протоэволюции (по В. Хлебовичу), или физиологической эволюции (по Ю. Наточину), охватывающей еще нижележащий, не менее 2,5-2,0-миллиардный период [39-42]. За это время путем абиотического синтеза органических соединений в геотермальных водах и/или глинистых отложениях с существенным содержанием ионов К образовались протоклетка, окружившая себя оболочкой и содержащей уже сформировавшиеся генетические структуры (РНК и ДНК), обеспечивавших синтез аминокислот и клеточное самовоспроизведение, но только в условиях калиевой среде. Калиевые протоклетки смывались в литоральные зоны палеозойского океана с соленостью, ингибирующей натрием функционирование генетических структур. Адаптация к натриевой среде была достигнута трансформацией протоклетки в клетку, окруженную плазматической мембраной, содержащей на апикальной стороне ионные каналы, пропускающие в клетку ионы Na, выкачиваемыми из нее встроенным в латеральную мембрану работающим против высокого осмотического градиента натриевым насосом —  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азой, — функционирующим по принципу ионообмена натрия на калий с сохранением преобладания в клетке ионов К. Как и внутриклеточная гиперкалиемия, функционирование натриевого насоса превратилось в базовое физико-химическое облигатное условие обеспечения жизнеспособности клетки, а потому и организма, потребляющее (условие) до 30 % его энергии.

С образованием клетки начался период эволюции многоклеточных организмов. На возможности их прогрессивного развития сказывалась зависимость мощности натриевого насоса от степени солёности окружающей среды, оказавшейся оптимальной в диапазоне 5,0-8,0 д. Обессоливание среды, контактирующей с апикальной частью клетки, и насыщение натрием среды с латеральной стороны клетки, то есть превращение клетки в своего рода опреснитель, явилось у нашего предка, оказавшегося в зоне указанной солёности, залогом создания протонефридальной трубки, способной образовывать гипотоническую мочу в связи с образованием осмотически свободной воды. Для его потомков оно окажется еще залогом образования и системы циркуляции крови. А пока непрерывно меняющаяся солёность литоральных вод из-за приливов/отливов и стоков пресноводных рек, постоянно меняющая осмолальность внеклеточной жидкости тела, создавала постоянные напряжения для внутриклеточных механизмов осморегуляции. Проблема стабильности внеклеточной среды была решена (за сотни миллионов лет к началу кембрийской эры у предков хор-

довых) созданием системы циркуляции крови с уже найденной эволюцией оптимальной солёностью для натриевых насосов, ими же поставляющими натрий в сосудистую систему. К этому времени протонефридальная трубка трансформировалась в более сложно устроенный метанефридальный канал, проксимальный конец которого превратился в зияющую воронку с мерцательным эпителием, то есть в нефростом, постепенно сближающимся с сосудистыми структурами, поставляющими в него процессом ультрафильтрации первичную мочу. Почечная структура приобретала структуру мезонефроса, первичной, уже гломерулярной почки, прообразом которой является почка ланцетника, предка хордовых, сохранившегося до наших дней.

Эволюция его потомков, начавших осваивать пресноводные реки и водоемы, привела ~ 400 млн. лет назад к окончательному формированию гломерулярной почки пресноводных рыб: сращению сосудистого клубочка с нефростомом с образованием гломерула; трансформации нефридальной трубки в дифференцированный почечный каналец; а в целом — к преобразованию нефридия в нефрон. Почка стала функционировать в режиме двухэтапного образования мочи — фильтрации и реабсорбции, — дополненного секреторным процессом в канальцах. Унаследованный гипотонический тип осморегуляции обеспечивал безопасное существование в пресной и бедной натрием среде, характеризуя почку как сугубо водовыделительный орган. Клубочково-канальцевое соотношение осмолальности как показатель степени участия каждого из процессов в мочеобразовании было <1,0 при любых величинах диуреза в условиях как гипер-, так и дегидратации. Величина диуреза постоянно составляла ~ 50 % от величин СКФ, а  $\text{C}_{\text{H}_2\text{O}}$  в нем ~ 75 %. Линейная зависимость величины диуреза от размеров СКФ характеризовала тип регуляции мочеобразования как клубочковый. Механизм осмотического концентрирования мочи у почек пресноводных рыб полностью отсутствовал. Частичное пребывание потомков пресноводных рыб, амфибий в условиях дегидратации продолжило, тем не менее, эволюцию почки в прежнем направлении, но ничего нового принципиально не внесло.

У пресмыкающихся, полностью порвавших с водной средой обитания, находящихся в условиях большей дегидратации, чем амфибии, усиливающейся к тому же потребностью в воде для экскреции очень гидрофильной мочевины, гломерулярная почка, сформированная для борьбы с гипергидратацией, продолжила, тем не менее, эволюционное усовершенствование. По ряду упускаемых морфологических преобразований она превратилась в метанефрос, вторичную почку, свойственную высшим позвоночным. Сохраняя способность предков противостоять гипергидратации, в почке рептилий появились зачаточные механизмы к сопротивлению обезвоживания. Клубочковый тип регуляции мочеобразования при любой величине диуреза уже коррегировался процессом канальцевой реабсорбции, а в диурезе

зе доля  $C_{H_2O}$  снижалась до 25 %. Почка рептилий в условиях дегидратации хотя и уменьшала объем мочи на величину, относительно большую, чем уменьшалась СКФ, все равно обезживала организм  $C_{H_2O}$ .

Но только у млекопитающих гломерулярная почка как орган осморегуляции достигла окончательного функционального совершенства. Процесс гормонально управляемой канальцевой реабсорбцией в дистальных отделах нефрона привел к канальцевому типу регуляции диуреза, при котором определенный диапазон изменений СКФ не оказывал на него влияния. Мощность механизма гипотонической осморегуляции не уступала таковой у пресноводных рыб, проявляя себя, к примеру, у человека при несахарном диабете диурезом в 14 мл/мин. за счет преимущественно  $C_{H_2O}$ . Почка млекопитающих приобрела способность к раздельной регуляции натрия и воды, что при обильном диурезе предохраняло организм от потери Na. Секреторный процесс, как первичный в почечной деятельности на заре эволюции, был также усовершенствован и оказывал значимый эффект в гомеостатической функции. К примеру, канальцевая экскреция диодраста в 20 раз превышает экскрецию мочевины:  $C_{МОЧЕВ.} = 75$  мл/мин., а от диодраста кровь очищается полностью за один проход. Вершиной же осморегулирующей функции почки явилось ее приобретение концентрационной способности. Механизм гипертонической осморегуляции – образование мочи с осмоальностью, выше таковой плазмы крови, – обеспечивался процессом  $T_{C_{H_2O}}$  в собирательных трубочках под влиянием антидиуретического гормона. Мощность этого процесса у человека при нагрузочных пробах составляет ~ 5,5 мл/100 мл СКФ.

Но эволюционная физиология почек не интересовала медицину, продолжавшую оставаться «...в кругу чисто медицинских представлений о вещах, достаточно глубокое познание которых возможно лишь в плане биологическом и естественно-историческом...», о чем писал И. Давыдовский. О смутных представлениях даже современной нефрологии о реальном функционировании почки свидетельствует «откровение» в солидном нефрологическом руководстве: «...реабсорбция осмотически свободной воды ( $T_{C_{H_2O}}$ ) в численном выражении равна клиренсу осмотически свободной воды ( $C_{H_2O}$ ), но противоположна по знаку...» [43]. Отождествление совершенно разных функций, трактовка их как функциональных сямских близнецов, несмотря на 200-миллионный разрыв между их появлениями, встречается и в других учебниках.

А клиническая нефрология имела возможность через призму эволюционного подхода оценить сущность клинических проявлений. Уже С. Зимницкий признавал наиболее важным для клиники состояние концентрационной способности почки. Е. Тареев отмечал живучесть в клинике из функциональных проб Ф. Фольгарда пробы с сухоядением по сравнению с меньшей популярностью пробы на разведе-

ние и пытался внедрить в нефрологию пробу Реберга. Также давно известно как об отсутствии нефропатий, протекающих с повышением плотности мочи, так и о выделении почками с продвинутыми стадиями ХПН, включая уремию, гипотонической мочи, свидетельствующей о функционировании эволюционно древнего механизма гипотонической осморегуляции через  $C_{H_2O}$ . Эволюционный подход лишил бы полиурию и никтурию, свойственных ХПН, мнимого ореола компенсаторности по выделению продуктов азотистого обмена, фактически вызванных угасанием мощности  $T_{C_{H_2O}}$ , а после его потери – окончательным превращением изначального механизма по продукции гипотонической мочи путем  $C_{H_2O}$  в единственный теперь для почки механизм осморегуляции. Тогда бы обнаружилась наивность укоренившихся убеждений, что при ХПН «...почка в биологическом смысле представляет собой индифферентную мембрану, <которая> едва ли отличается значительно от целлофановой мембраны искусственной почки...» [44]. В таком случае почка продуцировала бы изотоническую, но не гипотоническую мочу.

В условиях полностью нарушенных при ХПН системных механизмов осморегуляции функционирующими остаются лишь местные базовые физико-химические механизмы обеспечения клеточного метаболизма. Из них кардинальным и имеющим отношение к осмотическим параметрам является  $Na^+K^+-ATP$ Фаза, создающая в просвете канальца осмотически свободную воду. Этот механизм, в физиологических условия приглушенный в своем проявлении (но не функционировании!) процессом концентрирования мочи, при разрушении последнего опять выходит на сцену. Почка до последних дней большого остается верна своей изначальной, гидровыделительной способности, не совсем точно определяемой как водовыделительная.

К клиническим проявлениям ретроградной функциональной рекапитуляции относится оживление при ХПН секреторного процесса по мере снижения СКФ [45], а в канальцевом типе регуляции диуреза начинает возрастать свойственная низшим позвоночным значимость КФ, делающим почку при ХПН очень чувствительной к состоянию системной гемодинамики. Эти закономерности функционирования почки при ХПН освещались нами по данным литературы и на собственном клиническом материале [46]. По Ю. Наточину, у больных острым почечным повреждением (ОПП) восстановление функций почки повторяет этапность ее развития в онтогенезе млекопитающих [37].

Вероятно, судьбе было угодно, чтобы еще при жизни И. Давыдовского его идеи о родстве медицины с естествознанием стали воплощаться в зарождавшейся тогда космической биологии, физиологии и медицине. «...Подготовка к полету человека в космос проходила на фоне формирования системы знаний на базе эволюционной и экологической физиологии, физиологии экстремальных состояний, физиологии труда, и именно эта система составила

основу для последующего возникновения и развития космической, гравитационной физиологии, ставшей краеугольным камнем космической медицины. Ее теоретиком являлся Л.А Орбели...» [47]. В космическую медицину, ориентированную конечными точками наблюдения на здоровье, были внедрены пробы, соответствующие принципам эволюционной физиологии почек, в частности, пробы с водной нагрузкой и водной депривацией; нагрузки на фоне водного диуреза ионами Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>; нагрузки гормонами, причастными к регуляции минерального, объемного и осмотического гомеостаза; проба с фармакологической гипогидратацией [48]. В ситуации, когда концепции ХБП не видят иного метода определения «всеобщей» функции почек, кроме определения рСКФ по Scr [30], почечные функциональные пробы космической физиологии и медицины, могли бы оказаться полезными в выборе ориентиров для определения ПФР и адекватной трактовки его показателей, особенно для выявления начальных изменений в механизмах обеспечения осмотического, объемного и минерального гомеостазов, с которым, судя по единичным публикациям, практическая медицина незнакома [49, 50].

Современная парадигма ХБП связана с изучением еще и другой ветви биологической эволюции, помимо эволюции популяций и надвидовых таксонов — с филетелической эволюций, сосредоточенной на эволюции вида, изучаемой по его биология развития (эмбриогенезу) и всему последующему после рождения онтогенезу. Подспорьем в изучении биологии развития человека служат аналогичные изучения у мыши, биологического вида, генетически однородного с человеком, имеющего с ним почечные ортологические гены, с 85%-й гомологией кодируемых белков с геномом человека. Современными методами молекулярной биологии и генетики создан и продолжает пополняться мышиный атлас молекулярной анатомии мочеполовых органов и развития почек, с которым сравниваются результаты исследований, выполненных *in vivo* у человека [51]. Скооперированность этих исследований сформировала новые разделы в биологии развития и в медицине — эволюционную биологию развития (evolutionary developmental biology, «evo-devo») и эволюционную медицину (evolutionary medicine; «eve-med») [52-54].

Концепция гиперfiltrации Б. Бреннера органически вошла в представления «eve-med» о причине эпидемичности ХБП в эпидемичности нарушения гестационного (эмбрионального) нефрогенеза в связи с различными генетическими и эпигенетическими факторами, модулирующими у плода человека к 36 неделям беременности окончательную закладку численности нефронов из 12-кратно возможной — от 210 000 до 2 700 000 [55]. Подростковая беременность, болезненность будущей матери, загрязнение окружающей среды, нарушения течения беременности и инфекции при ней, преэклампсия, преждевременные роды и недоношенность самой беременной, низкий вес плода и еще не менее десятка

ситуаций как клинические предикторы возможно нарушенного нефрогенеза с недостаточным количеством нефронов у плода являются в отдаленном от родов онтогенезе ФР снижения СКФ, развития альбуминурии, АГ, ХБП и тХПН. При значимой олигонефронии индивидуумы элиминируются в первые годы жизни факторами естественного отбора. Менее значимая нефропения в репродуктивном периоде компенсируется гиперfiltrацией и еще не утраченной способностью к адаптации. Во второй, пострепродуктивной половине жизни накопленный груз стрессовых для почки ситуаций (ишемических, токсических, метаболических, гипертензивных, инволютивных и прочих), сопровождающихся потерей нефронов с развитием ТИФ и усугублением гиперfiltrации, превращает потерю нефронов в самоподдерживающийся процесс.

Представленной моделью развития ХБП объясняется эпидемичность НИЗ, развитие которых в пожилом возрасте оказывается заложенным в период эмбрионального и неонатального развития, называемым ранним развитием, или эволюционным развитием, а развитие таких заболеваний — программным развитием, хотя, по-нашему, дефиниция «перепрограммированное развитие» здесь точнее. Обнаруженная D. Barker (1986) связь младенческой смертности и характером питания новорожденных с атеросклерозом инициировала изучение программированного развития не только ХБП, но и АГ, атеросклероза, ИБС, СД, МС, онкопатологии, сформировавшее раздел медицины «Происхождение здоровья и болезней, связанных с развитием» (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD), или «eve-med». Положения DOHaD об оптимизации программ раннего развития, о здоровом образе жизни в течение всей ее продолжительности как стратегия борьбы с НИЗ через первичную ее профилактику заложены ВОЗ в Глобальный план действий по НИЗ.

В свете данных «eve-devo» и «eve-med» произошло смещение внимания с ТИФ как центрального механизма прогрессирования ХБП на проксимальный каналец с его выраженной функциональной активностью как наиболее уязвимую структуру для любого стрессового почечного воздействия [56]. Причастностью именно проксимальных каналцев к фиброзированию объясняется его наибольшая активность в перитубулярной, чем в периваскулярной зоне и гломерулах. На модели ОПП человека, представленной ишемически-реперфузионным повреждением почек у мутантных мышей, в проксимальных каналцах выявлен широкий спектр изменений от дегенеративных с полным восстановлением до ситуаций с атубулярными клубочками и агломерулярными каналцами. Хотя молекулярные механизмы развития воспаления, дифференцировки клеток, регенерации и склероза уже изучены, остается неясным, почему в одних случаях повреждение заканчивается восстановлением ткани, а в других уклоняется в сторону развития фиброза при очевидной роли выраженности повреждения при ОПП или ку-

мулятивного эффекта его эпизодов как ФР ХБП, которая увеличивает подверженность к ОПП.

Оригинальным в эволюционном представлении о патогенезе ХБП является предположение о развитии агломерулярности в результате активирования генетических программ, ведущих к атавизму исходного, бесклубочкового этапа почечного филогенеза. Вероятность такого сценария подкрепляется хорошо известным в эволюционной морфологии обратным развитием гломерулярного аппарата с превращением нефронов в способные только к секреции нефридии у рыб и амфибий, мигрировавших в океаны с соленостью, выше критической, при которой исчезает функциональная потребность в гломерулярной почке. Раскрытие механизмов этой ретроградной рекапитуляции является одной из попыток определиться с характером антифиброзных вмешательств.

Изучение различных моделей почечного фиброза на трансгенных и нокаутированных мышах односторонней обструктивной нефропатий при перевязке мочеточника или ишемически-реперфузионным односторонним повреждением паренхимы (как моделей ХБП и ОПП человека соответственно) ревизовало представления конца XX – начала XXI вв. о ТИФ, тогда выдержанных в понятиях концепции E. Neuf (1968) о полном эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП) как сущности ТИФ [57]. Всесторонний анализ профилей экспрессии генов и сигнальных путей, типирование клеток флюоресцирующими белками, отслеживание у «мышей-конфетти» по индивидуально помеченным клеткам судьбы клонов по развивающимся из них структурам и их местоположениям, а в целом сравнительный анализ клеточных и молекулярных программ, участвующих в регуляции нормального развития почек, с теми, которые активируются и ингибируются при почечном повреждении и развитии фиброза, выявил лишь частичный ЭМП канальцевого эпителия с сохранением своего фенотипа [58-60]. При светомикроскопических признаках подвижки в сторону мезенхимального фенотипа – потере призматичности, полярности и щеточной каймы, экспрессии виментина, экспрессии сигнальных путей факторов роста Pax2, Wnt и Notch с экспрессией фактора транскрипции Sox9 – эпителий сохраняет позитивность на E-кадгерин. Происходит только дедифференцировка эпителия с возвращением его к состоянию своих предшественников с последующим повторением нормальных морфогенетических программ. При этом дедифференцированный эпителий не проходит через базальную мембрану канальцев в интерстиций.

Эти же исследования однозначно показали, что только множество подтипов интерстициальных пе-

рицитов (как перекапиллярных специфичных мезенхимальных стволовых клеток) являются высокопролиферативными предшественниками миофибробластов, вызывающих *in vivo* фиброз интерстиция. Но миграция из сосудистой сети в интерстиций перицитов как клеток, обеспечивающих существование и выживание эндотелия, приводит к его гибели, вызывающей запустевание микроциркуляторного русла как одной из детерминант снижения СКФ. Помимо перицитов, пул миофибробластов популяется из резидентными миофибробластами и трансформирующимися в них фибробластами.

В эволюционной нефрологии зарубежной ее ипостаси [54, 59], не имеющей отношения к концепциям ХБП, накопленной информации по молекулярным механизмам ТИФ оказалось достаточно для представления о повторении ими путей нормально протекающего нефрогенеза, о перекрытии экспрессии генов, как участвующих в нормальном развитии почки, так и вовлекающихся в реакцию почки на острое и хронической ее повреждение. При этом констатируется, естественно, множество нерешенных проблем. Попутно можно отметить констатацию неспецифичности молекулярных путей ТИФ, оказывающих системные эффекты в виде кардио- и гепатофиброза, что может объяснять разномасштабные критерии ХБП.

Эволюционная нефрология на поставленный самой себе вопрос «Повторяет ли репарация почек их развитие?», дает отрицательный ответ, трактуя «...перекрытие в экспрессии генов как просто набор путей, запускаемых конкретными условиями окружающей среды...» [59]. Вероятно, с позиции редукционизма, гераклитовского афоризма «нельзя дважды войти в одну и ту же реку», действительно нет. С позиции холизма, аристотелевского «что было – то есть» или геккелевского «онтогенез есть краткая рекапитуляция филогенеза», скорее да. В «Розеттском камне» R.L. Chevalier [52] на сегодня еще недостаточно букв, чтобы прочесть слово. Но факты эволюционной морфологии, эволюционной физиологии, эволюционной биохимии, а теперь вот эволюционной генетики при патологии, указывая на повторяемость, как одновременное проявление и консерватизма природы, и ее пластичности, придают уверенности в представлении о том, что не только онтогенез, но и патогенез, повторяет филогенез.

#### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. (K/DOQI). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
2. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67(6): 2089-2100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x

3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supplements*. 2013; 3(1): 1-150.
4. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Working group of members of the Board of the Scientific Society of Nephrologists of Russia. *Nephrology*. 2012; 16(1): 90-115. Russian (Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Рабочая группа членов правления научного общества нефрологов России //Нефрология. 2012. Т. 16, № 1. С. 90-115.)
5. Coresh J. Update on the Burden of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(4): 1020-1022. doi: 10.1681/ASN.2016121374
6. Chronic kidney disease (CKD). Clinical recommendations. Association of Nephrologists, 2023. 244 p. Russian (Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов, 2023. 244 с.)
7. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2022; 12(1): 7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003
8. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. *Lancet*. 2020; 395(10225): 709-733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
9. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015; 385(9981): 1975-1982. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9
10. Biomedicine-2040. Horizons of science through the eyes of scientists: monograph /ed. VN Knyaginina, MS Lipetsk. St. Petersburg: Foundation «Center for Strategic Research «North-West», 2017. 95 p. Russian (Биомедицина-2040. Горизонты науки глазами ученых: монография /под ред. В.Н. Княгинина, М.С. Липецкой. СПб.: Фонд «Центр стратегических разработок «Северо-Запад», 2017. 95 с.)
11. Davydovsky IV. The problem of causality in medicine (etiology): monograph. M., 1962. 176 p. Russian (Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология): монография. М., 1962. 176 с.)
12. Sverdlov ED. Biological reductionism and «Medicine of the XXI century». *Pathological physiology and experimental therapy*. 2010; (3): 3-23. Russian (Свердлов Е.Д. Биологический редукционизм и «Медицина XXI века» //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2010. № 3. С. 3-23.)
13. Shlyaxto EV. Nauchny`e osnovy` personalizirovannoj mediciny`: realii i vozmozhnosti. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2022; 92(12): 1105-1118. Russian (Шляхто Е.В. Научные основы персонализированной медицины: реалии и возможности //Вестник Российской Академии Наук. 2022. Т. 92, № 12. С. 1105-1118.) doi: 10.31857/S0869587322120076
14. Smirnov AV, Natochin YuV. Nephrology: fundamental and clinical. *Nephrology*. 2019; 23(4): 9-26. Russian (Смирнов А.В., Наточин Ю.В. Нефрология: фундаментальная и клиническая //Нефрология. 2019. Т. 23, № 4. С. 9-26.) doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-9-26
15. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *New Engl. J. Med*. 1982; 307(11): 652-659. doi: 10.1056/NEJM198209093071104
16. Ratner MYa, Serov VV, Tomilina NA. Renal dysfunction: monograph. M.: Meditsina, 1977. 296 p. Russian (Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. Ренальные дисфункции: монография. М.: Медицина, 1977. 296 с.)
17. Tomilina NA. Voprosy` funktsional`noy diagnostiki porazheniya pochek i rasstrojstv vodno-solevogo obmena. *Therapeutic Archive*. 1988; (6): 156-158. Russian (Томилина Н.А. Вопросы функциональной диагностики поражения почек и расстройств водно-солевого обмена //Терапевтический архив. 1988. № 6. С. 156-158.)
18. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*. 1983; 23(4): 647-655. doi: 10.1038/ki.1983.72
19. Smith HW. The Kidney. Structure and Function in Health and Disease. New York, Oxford Univ. Press, 1951. 1050 p.
20. Porrini E, Ruggenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries A, et al. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(3): 177-190. doi: 10.1038/s41581-018-0080-9
21. Bystad EW, Stefansson VTN, Eriksen BO, Melsom T. The Association Between Metabolic Syndrome, Hyperfiltration, and Long-Term GFR Decline in the General Population. *Kidney Int Rep*. 2023; 8(9): 1831-1840. doi: 10.1016/j.ekir.2023.06.022
22. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med*. 1983; 75(6): 943-950. doi: 10.1016/0002-9343(83)90873-2
23. Palsson R, Waikar SS. Renal functional reserve revisited. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25(3): e1-e8. doi: 10.1053/j.ackd.2018.03.001
24. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, Riedinger CB, Fergany AF, Campbell SC. Is all chronic kidney disease created equal? *Current Opinion in Urology*. 2014; 24(2): 127-134. doi: 10.1097/MOU.000000000000029
25. Vock DM, Helgeson ES, Mullan AF, Issa NS, Sanka S, Saiki AC, et al. The Minnesota attributable risk of kidney donation (MARKD) study: a retrospective cohort study of long-term (> 50 year) outcomes after kidney donation compared to well-matched healthy controls. *BMC Nephrology*. 2023; 24(1): 121. doi: 10.1186/s12882-023-03149-7
26. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*. 2017; 101(8S Suppl 1): S1-S109. doi: 10.1097/TP.0000000000001769
27. Nakagawa N, Duffield JS. Myofibroblasts in Fibrotic Kidneys. *Curr Pathobiol Rep*. 2013; 1(3): 1-14. doi: 10.1007/s40139-013-0025-8
28. Marcussen N. Atubular glomeruli in cisplatin-induced chronic interstitial nephropathy. An experimental stereological investigation. *APMIS*. 1990; 98(12): 1087-1097. doi: 10.1111/j.1699-0463.1990.tb05039.x

29. Choi Y, Jacobs JrDR, Shroff GR, Kramer H, Chang AR, Duprez DA. Progression of Chronic Kidney Disease Risk Categories and Risk of Cardiovascular Disease and Total Mortality: Coronary Artery Risk Development in Young Adults Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11: e026685. doi: 10.1161/JAHA.122.026685
30. Kayukov IG, Galkina OV, Timoshina EI, Zubina IM, Mikheeva AYU, Berdichevsky GM. Creatinine in the modern assessment of the functional state of the kidneys (literature review and own data). *Nephrology.* 2020; 24(4):21-36. Russian (Каюков И.Г., Галкина О.В., Тимшина Е.И., Зубина И.М., Михеева А.Ю., Бердичевский Г.М. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные) //Нефрология. 2020. Т. 24, № 4. С. 21-36.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36
31. Orbeli LA. Osnovny'e zadachi i metody` e`volucionnoj fiziologii: Doklad na 1-m soveshhanii po e`volucionnoj fiziologii 7 marta 1956 g. Selected works in five volumes. M.-L.: Publishing House of the USSR Academy of Sciences, 1961. Vol. 1. P. 59-68. Russian (Орбели Л.А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии: Доклад на 1-м совещании по эволюционной физиологии 7 марта 1956 г. Избранные труды в пяти томах. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. Т. 1. С. 59-68.)
32. Karamyun AI. Ob istorii razvitiya e`volucionnogo ucheniya. *Journal of Evolution Biochemistry and Physiology.* 1974; X(3): 209-222. Russian (Карамян А.И. Об истории развития эволюционного учения //Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1974. Т. X, № 3. С. 209-222.)
33. Negovskij VA. Oчерки po reanimatologii. M: Medicina, 1986. 256 p. Russian (Неговский В.А. Очерки по реаниматологии. М: Медицина, 1986. 256 с.)
34. Kryzhanovsky GN. Dysregulatory pathology. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2002; (3): pp. 2-19. Russian (Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология //Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2002. № 3. С. 2-19.)
35. Orbeli LA. On the relationship between evolutionary physiology and medicine. Selected works in five volumes. Vol. 1. Questions of evolutionary physiology. M.-L.: Publishing House of the USSR Academy of Sciences, 1961. P. 446-455. Russian (Орбели Л.А. О взаимоотношениях эволюционной физиологии и медицины. Избранные труды в пяти томах. Т. 1. Вопросы эволюционной физиологии. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1961. С. 446-455.)
36. Ginetinsky AG. Physiological mechanisms of water-salt equilibrium: monograph. M.-L.: Publishing House of the USSR Academy of Sciences, 1963. 430 p. Russian (Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия: монография. М.-Л.: Изд-во АН СССР 1963. 430 с.)
37. Natochin Yu.V. Ionoreguliruyushhaya funkciya pochki: monograph. L.: Nauka, 1976. 268 p. Russian (Наточин Ю.В. Ионорегулирующая функция почки: монография. Л.: Наука, 1976. 268 с.)
38. Natochin Yu.V. Fiziologiya i medicina. Posleslovie k nauchnoj sessii «Nauka – zdorov`yu cheloveka» Obshhego sobraniya RAN I RAMN. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences.* 2004; 74(11): 973-986. Russian (Наточин Ю.В. Физиология и медицина. Послесловие к научной сессии «Наука – здоровью человека» Общего собрания РАН И РАМН //Вестник РАН. 2004. Т. 74, № 11. С. 973-986.)
39. Xlebovich VV. Kriticheskaya solenost` biologicheskix processov: monograph. L.: Nauka, 1974. 236 p. Russian (Хлебович В.В. Критическая соленость биологических процессов: монография. Л.: Наука, 1974. 236 с.)
40. Xlebovich VV. Contours of protoevolution. *Nature.* 2014; (8): 93-94. Russian (Хлебович В.В. Контуры протоэволюции // Природа. 2014. № 8. С. 93-94.)
41. Natochin YuV. Physiological evolution of animals: sodium is the key to resolving contradictions. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences.* 2007; 77(11): 999-1010. Russian (Наточин Ю.В. Физиологическая эволюция животных: натрий – ключ к разрешению противоречий //Вестник РАН. 2007. Т. 77, № 11. С. 999-1010.)
42. Natochin YuV. Evolutionary physiology on the way from the «Origin of species» to the origin of life. In: Charles Darwin and Modern Biology. St. Petersburg: Nestor-Istoriya, 2010. p. 321-337. Russian (Наточин Ю.В. Эволюционная физиология на пути от «Происхождения видов» к происхождению жизни. В кн.: Чарльз Дарвин и современная биология. СПб.: Нестор-История, 2010. С. 321-337.)
43. *Nephrology: a textbook for postgraduate education /ed. EM. Shilov. M.: GEOTAR-Medicine, 2008. 696 p. Russian (Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования /под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2008. 696 с.)*
44. *Kidney diseases /ed. G. Majdrakov and N. Popov. Sofia: Medicine and sports, 1969. 560 p. Russian (Болезни почек /под ред. Г. Маждракова и Н. Попова. София: Медицина и спорт, 1969. 560 с.)*
45. Grantham JJ, Wallace DP. Return of the secretory kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 282(1): F1-F9. doi: 10.1152/ajprenal.2002.282.1.F1
46. Razumov VV. Chronic renal failure as a recapitulation of the patterns of phylogenetic development of renal functions. *Fundamental research.* 2008; (8): 126-130. Russian (Разумов В.В. Хроническая почечная недостаточность как рекапитуляция закономерностей филогенетического развития почечных функций //Фундаментальные исследования. 2008. № 8. С. 126-130.)
47. Grigor`ev AI, Orlov OI, Baranov VM. Kosmicheskaya medicina. Nauchny`e osnovy`, dostizheniya i vyzovery`. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences.* 2021; 91(11): 1036-1040. Russian (Григорьев А.И., Орлов О.И., Баранов В.М. Космическая медицина. Научные основы, достижения и вызовы //Вестник РАН. 2021. Т. 91, № 11. С. 1036-1040.) doi: 10.31857/S0869587321110050
48. Gazenko OG, Natochin YuV, Grigor`ev AI. Vodno-solevoj gomeostaz i kosmicheskij polyot. Problemy` kosmicheskoy biologii. Vol. 54. M.: Nauka, 1986. 240 p. Russian (Газенко О.Г., Наточин Ю.В., Григорьев А.И. Водно-солевой гомеостаз и космический полет. Проблемы космической биологии. Т. 54. М.: Наука, 1986. 240 с.)

49. Gozhenko AI, Ivanov DD. How to determine the prognosis of kidney function in CKD? *Nephrology*. 2022; 26(3): 102-109. Russian (Гоженко А.И., Иванов Д.Д. Как определиться с прогнозом функции почек при ХБП? //Нефрология. 2022. Т. 26, № 3. С. 102-109.) doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-3-102-109
50. Rumyantsev ASH, Kucher AG, Khasen MH Methods for assessing the functional reserve of the kidneys. *Nephrology*. 2022; 26(4): 127-131. Russian (Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Хасун М.Х. Методы оценки функционального резерва почек // Нефрология. 2022. Т. 26, № 4. С. 127-131.) doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-127-131
51. Harding SD, Armit C, Armstrong J, Brennan J, Cheng Y, Haggarty B, et al. The GUDMAP database – an online resource for genitourinary research. *Development*. 2011; 138(13): 2845-2853. doi: 10.1242/dev.063594
52. Chevalier RL. Evolution and Kidney Development: A Rosetta Stone for Nephrology. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29(3): 706-709. doi: 10.1681/ASN.2018010013
53. Chevalier RL. Evolutionary Nephrology. *Kidney Int Rep*. 2017; 2(3): 302-317. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.012
54. Chevalier RL. Evolution, Kidney Development, and Chronic Kidney Disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2019; 91: 119-131. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.05.024
55. Wang X, Garrett MR. Nephron number, hypertension and CKD: physiological and genetic insight from humans and animal models. *Affiliations expand*. 2017; 49(3): 180-192. doi: 10.1152/physiolgenomics.00098.2016
56. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulo-tubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 311(1): F145-F161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016
57. Galishon P, Gertig A. Epithelial-mesenchymal transformation as a biomarker of renal fibrosis: are we ready to apply theoretical knowledge in practice? *Nephrology*. 2013; 17(4): 9-16. Russian (Галишон П., Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? // Нефрология. 2013. Т. 17, № 4. С. 9-16.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-9-16
58. Humphreys BD, Lin S-L, Kobayashi A, Hudson TE, Nowlin BT, Bonventre JV, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol*. 2010; 176(1): 85-97. doi: 10.2353/ajpath.2010.090517
59. Little MH, Kairath P. Does renal repair recapitulate kidney development? *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28(1): 34-46. doi: 10.1681/ASN.2016070748
60. Guo C, Cui Y, Jiao M, Yao J, Zhao J, Tian Y, et al. Crosstalk between proximal tubular epithelial cells and other interstitial cells in tubulointerstitial fibrosis after renal injury. *Front Endocrinol*. 2024; 14: 1256375. doi: 10.3389/fendo.2023.1256375

**Сведения об авторе:**

РАЗУМОВ Владимир Валентинович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой профпатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.  
E-mail: razumov2@rambler.ru

**Information about author:**

RAZUMOV Vladimir Valentinovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of occupational pathology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.  
E-mail: razumov2@rambler.ru

**Корреспонденцию адресовать:** РАЗУМОВ Владимир Валентинович, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.  
E-mail: razumov2@rambler.ru