

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

САРКОПЕНИЯ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ
ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ
The sarcopenia in renal replacement therapy

НАРУШЕНИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА
ПРИ ХБП
Disturbances of calcium-phosphorus metabolism in CKD

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ХБП
Bronchial asthma and CKD

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ
Glomerulonephritis in children

ПРОБЛЕМЫ УРОЛОГИИ
Problems of urology

ХБП И РАДИАЦИОННЫЙ НЕФРИТ
CKD and radiation nephritis

ОПРОСНИК КАЧЕСТВА ЖИЗНИ KDQOL-SF™
Quality of life questionnaire KDQOL-SF™

НЕПРЕРЫВНОЕ ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ
Continuous postgraduate education

4

2017 ТОМ 21
VOL. 21

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2015 года)».

Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Nephrology» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD) dissertations should be published (01.12.2015 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia

RUSSIAN FEDERATION ASSOCIATION OF NEPHROLOGIST
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY
SPC "Nephron"

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY" MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED (07.12.2015 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

VICE EDITORS

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

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Kh.Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.L. Arieu, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. S.Ph.Bagnenko MD, PhD, DSC, member of the RAS (St-Petersburg)
Prof. M.M.Batyushin, MD, PhD, DSC (Rostov)
Prof. I.N.Bobkova, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. V.M.Ermolenko, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. A.M.Essaian, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. Ya.F.Zverev, MD, PhD, DSC (Barnaul)
Prof. I.G.Kayukov, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. N.A.Mukhin, MD, PhD, DSC, member of the RAS (Moscow)
Prof. A.V.Nabokov, PhD, professor (Germany)
Prof. N.D.Savenkova, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. E.M.Shilov, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. A.N.Shishkin, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. A.M.Shutov, MD, PhD, DSC (Ulyanovsk)
Prof. A.A.Totalyan, MD, PhD, DSC, corresponding member of the RAS (St-Petersburg)
Prof. V.L.Emanuel, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)
Prof. O.D.Yagmourov, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

EXECUTIVE SECRETARY

M.S. Khrabrova, PhD, associate professor (St-Petersburg)

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V.Karunnaya (St-Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DSC (Odessa, Ukraine), Prof. K.Ya. Gurevich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. T.V.Zhdanova, MD, PhD, DSC (Ekaterinburg, Russia), Prof. I.V.Zimin, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. D.D.Ivanov, MD, PhD, DSC (Kiev, Ukraine), Prof. A.J.Karabaeva, MD, PhD, DSC (Alma-Ata, Russia), Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany), Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DSC (Orenburg, Russia), Prof. S.V.Lapin, PhD, scientific staff (St.Petersburg, Russia), Prof. B.G.Lukichev, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. O.A.Nagibovich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. Yu.V. Natochin, MD, PhD, member of the RAS (Moscow), Prof. D.N. Pascalev, MD, PhD, DSC (Varna, Bulgaria), Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. A.V. Sukaloo, MD, PhD, DSC (Minsk, Byelorussia), Prof. D.Tsakiris, MD, PhD, DSC (Thessaloniki, Greece), Prof. V.N.Tkachuk, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DSC (Moscow, Russia), Prof. A.F. Yampolsky, MD, PhD, DSC (Krasnodar, Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

Prof. A.G.KUCHER, MD, PhD, DSC (St-Petersburg)

Journal "Nephrology" is published since 2005 year by independent non-profit organisation "Nephrology", which was founded in First Pavlov State Medical University by Scientific and Production Association "Nephron" and North-West Nephrology and Dialysis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2017

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 07.12.2015 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

профессор доктор медицинских наук А.В. СМЕРНОВ (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор Е.М. ШИЛОВ (Москва),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург),
доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Х. Аль-Шукри – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии») (Санкт-Петербург), А.Л. Арьев – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы гериатрической нефрологии») (Санкт-Петербург), С.Ф. Багненко – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Санкт-Петербург), М.М. Батушин – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России) (Ростов-на-Дону), И.Н. Бобкова – доктор медицинских наук профессор (Москва), В.М. Ермоленко – доктор медицинских наук профессор (Москва), А.М. Есаян – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), Я.Ф. Зверев – доктор медицинских наук профессор (Барнаул), Н.А. Мухин – доктор медицинских наук профессор, академик РАН (Москва), А.В. Набоков – доктор медицинских наук профессор (Германия), Н.Д. Савенкова – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии) (Санкт-Петербург), И.Г. Каюков – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.А. Тотолян – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург), А.Н. Шишкин – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), А.М. Шутков – доктор медицинских наук профессор (Ульяновск), В.Л. Эмануэль – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург), О.Д. Ягмуров – доктор медицинских наук профессор (Санкт-Петербург).

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.С. Храброва – кандидат медицинских наук доцент (Санкт-Петербург)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; И.В. Зимин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор исторических наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ф. Ямпольский (Краснодар, Россия) – доктор медицинских наук профессор

Директор просветительской автономной некоммерческой организации
«Нефрология» А.Г. КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор
(Санкт-Петербург)

«ИЗДАТЕЛЬСТВО
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2017

Том 21 • № 4 • 2017

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Для подписки Вы можете пользоваться услугами не только Агентства «Роспечать», но и заказать журнал на почте по каталогу «Пресса России», подписной индекс **43280**, а также на сайте **www.akc.ru**.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы:

- на полугодие индекс – 45860;
- годовой индекс – 47959;

Рекламодателям

Редакция оставляет за собой право не размещать рекламные материалы (модуль и информационные материалы), если они не соответствуют научной и медицинской направленности журнала.

В этом случае рекламодателю будут направлены разъяснения и замечания, после устранения которых рекламный материал будет повторно рассмотрен Редакцией.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34
или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович**

Корректор Л.Н. Агапова
Переводчик К. Горбачёва
Художественное оформление обложки **А.И. Приймак**
Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 15.05.2017. Подписан в печать 30.06.2017.
Формат бумаги 60х90½. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 15,5. Тираж 800 экз.
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2017

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2017 ГОД**КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
ФПО ПСПБГМУ им. акад. И.П. ПАВЛОВА**

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Кол-во слушателей	Продолжительность обучения
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	16.01.2017 – 11.02.2017	21	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	16.01.2017 – 11.03.2017	15	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	16.01.2017 – 22.04.2017	6	504 часа
4	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	13.03.2017 – 08.04.2017	21	144 часа
5	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	13.03.2017 – 06.05.2017	15	288 часов
6	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	13.03.2017 – 17.06.2017	6	504 часа
7	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	15.05.2017 – 10.06.2017	15	144 часа
8	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	11.09.2017 – 07.10.2017	21	144 часа
9	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	11.09.2017 – 04.11.2017	15	288 часов
10	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	11.09.2017 – 16.12.2017	6	504 часа
11	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	13.11.2017 – 09.12.2017	15	144 часа

Заведующий кафедрой – профессор д-р мед. наук Есаян Ашот Мовсесович

Тел/факс: +7 (812) 234-91-91

E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Зав. учебной частью – доцент канд. мед. наук Яковенко Александр Александрович

E-mail: leptin-rulit@mail.ru

По всем вопросам оформления документов на циклы обращаться

к старшему лаборанту кафедры Нимгировой Айсе Николаевне

Тел: +7 (905) 209-93-73

E-mail: nimgirova@gmail.com

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В., ГОЛУБЕВ Р.В., КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю.,
РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Снижение физической работоспособности у больных,
получающих заместительную почечную терапию:
фокус на саркопению

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЕГШАТЯН Л.В., МОКРЫШЕВА Н.Г.
Эктопическая кальцификация при хронической
болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез

МИНЕЕВ В.Н., ВАСИЛЬЕВА Т.С., ДЕЕВ Д.М.
Существует ли риск развития хронической болезни
почек у пациентов с бронхиальной астмой?

ПЕРФИЛЬЕВ В.Ю., ЗВЕРЕВ Я.Ф., ЖАРИКОВ А.Ю.
Условия развития уратного нефролитиаза и подходы
к его моделированию

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

ВАСИЛЬЕВА И.А., СМОРНОВ А.В.
Оценка качества жизни больных на гемодиализе
при помощи опросника KDQOL-SF™

АРЬЕВ А.Л., АРЬЕВА Г.Т., ЕВСТРАТОВА Л.В.
Раннее формирование хронической болезни почек
у ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной
электростанции

МИХЕЕВА Н.М., ВЫХОДЦЕВА Г.И., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ЛОБАНОВ Ю.Ф.
Особенности течения идиопатической
гиперкальциурии у детей.
Анализ клинико-лабораторных проявлений

КОЗЫРО И.А., СУКАЛО А.В.
Факторы прогрессирования вторичных
гломерулонефритов у детей

ЗЕЛЕНИН К.Н., ЕСАЯН А.М., РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Агрегация тромбоцитов у больных на программном
гемодиализе

**ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ
Актуальные проблемы урологии**

ЯКОВЛЕВ В.Д., АЛЬ-ШУКРИ А.С., РЫБАЛОВ М.А.,
БОРОВЕЦ С.Ю., БОРИСКИН А.Г., НЕВИРОВИЧ Е.С.
Роль новых маркеров в дифференциальной
диагностике рака предстательной железы

LEADING ARTICLE

9 SMIRNOV A.V., GOLUBEV R.V., KOROSTELEVA N.Yu.,
RUMYANTSEV A.Sh.
Decline of physical performance in patients receiving
renal replacement therapy: focus on sarcopenia

REVIEWS AND LECTURES

30 EGSHATYAN L.V., MOKRYSHEVA N.G.
Ectopic calcification in chronic kidney disease.
Part 1. Classification and pathogenesis

40 MINEEV V.N., VASILJEVA T.S., DEEV D.M.
Is there any risk of developing chronic kidney disease
in patients with bronchial asthma?

48 PERFILEV V.Yu., ZVEREV Ya.F., ZHARIKOV A.Yu.
Conditions of urate nephrolithiasis and approaches
to its modeling

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

55 VASILIEVA I.A., SMIRNOV A.V.
Evaluation of quality of life in hemodialysis patients
using the KDQOL-SF™ questionnaire

61 ARIEV A.L., ARIEVA G.T., EVSTRATOVA L.V.
Early formation of the chronic kidney disease
in liquidators of disaster on the Chernobyl nuclear
power plant

68 MIKHEEVA N.M., VYKHODTSEVA G.I., ZVEREV Ya.F.,
LOBANOV Yu.F.
Features of the course of idiopathic hypercalciuria
in children. Analysis of clinical and laboratory
manifestations

73 KOZYRO I.A., SUKALO A.V.
Factors of profgression of secondary
glomerulonephritis in children

79 ZELENIN K.N., ESAYAN A.M., RUMYANTSEV A.SH.
Platelet aggregation in patients on hemodialysis

**JOURNAL IN THE JOURNAL
Actual poblems of urology**

84 YAKOVLEV V.D., AL-SHUKRI A.S., RYBALOV M.A.,
BOROVETS S.Yu., BORISKIN A.G., NEVIROVICH E.S.
The role of new markers in the differential diagnosis
of prostate cancer

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		THE PROGRAM OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION IN NEPHROLOGY
ГАЛКИНА О.В., БОГДАНОВА Е.О., ЗУБИНА И.М., АНПИЛОВА А.О., СМІРНОВ А.В. К вопросу об особенностях методики определения липокалина-2 в моче	90	GALKINA O.V., BOGDANOVA E.O., ZUBINA I.M., ANPILOVA A.O., SMIRNOV A.V. To the question about the features of the methodology for determining lipocalin-2 in the urine
ВОИНОВ В.А., КАРЧЕВСКИЙ К.С., ИСАУЛОВ О.В. Плазмаферез в нефрологии	95	VOINOV V.A., KARCHEVSKY K.S., ISAULOV O.V. Plasmapheresis for nephrology
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ		PRACTICAL NOTES
РУМЯНЦЕВ А.Ш., САБОДАШ А.Б., ЦВЕТКОВА Л.Н., УЛЕЙЧИК С.Г., ШУТОВА А.П. Сочетанное ишемическое повреждение печени и почек у больной старческого возраста	102	RUMYANTSEV A.Sh., SABODASH A.B., TSVETKOVA L.N., ULEYCHIK S.G., SHUTOVA A.P. Combined ischemic injury of the liver and kidneys in senile patient
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	110	GUIDELINES FOR AUTHORS

© А.В.Смирнов, Р.В.Голубев, Н.Ю.Коростелева, А.Ш.Румянцев, 2017
УДК 616.61-008.64-036.12 -06 : 611.73-007.23
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29

А.В. Смирнов^{1,2}, Р.В. Голубев¹, Н.Ю. Коростелева¹, А.Ш. Румянцев^{2,3}

СНИЖЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ: ФОКУС НА САРКОПЕНИИ

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ³кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

A.V. Smirnov^{1,2}, R.V. Golubev¹, N.Yu. Korosteleva¹, A.Sh. Rumyantsev^{2,3}

DECLINE OF PHYSICAL PERFORMANCE IN PATIENTS RECEIVING RENAL REPLACEMENT THERAPY: FOCUS ON SARCOPENIA

¹Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, ²Department of propedeutic of internal diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, ³Department of faculty therapy, Saint Petersburg State University, Russia

РЕФЕРАТ

Саркопения является важной причиной снижения физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию. Обсуждаются критерии диагностики, механизмы ее развития и методы коррекции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, саркопения, физические тренировки.

ABSTRACT

The sarcopenia is an important cause of reduced physical performance in patients receiving renal replacement therapy. Discusses diagnostic criteria, mechanisms of development and methods of correction.

Key words: chronic kidney disease; hemodialysis, sarcopenia, exercise training.

Определение понятия саркопении

Термин «саркопения», означающий в буквальном переводе с греческого языка уменьшение массы скелетной мускулатуры, ввел в обращение I.H. Rosenberg в 1989 году. [1]. Впоследствии определение саркопении было дополнено понятием о снижении мышечной силы (мощности) – динапении, поскольку зависимость между массой мышцы и ее работоспособностью не является линейной, и снижение силы мышц не всегда обусловлено уменьшением мышечной массы. Так, у пациентов молодого возраста, получающих лечение хроническим гемодиализом, функциональные показатели работоспособности мышц оказались достоверно хуже, чем в контрольной группе здоровых лиц, в то время как показатель мышечной массы был одинаков [2]. Динамика патологических изменений также может различаться: снижение мышечной

силы может происходить быстрее, чем уменьшение мышечной массы, и наоборот. Учитывая это обстоятельство, а также то, что понятие о функции мышц включает в себя не только способность к сокращению, но и поддержание гомеостаза глюкозы и аминокислот, терморегуляцию, ауто-, пара- и эндокринные взаимодействия посредством продукции миокинов (см. ниже), в последнее время было предложено использовать альтернативный термин: дефицит функции скелетной мускулатуры (skeletal muscle function deficit, SMFD) [3]. Однако общепринятым термином остается саркопения, подтверждением чего является включение саркопении как самостоятельного синдрома в Международную классификацию болезней (ICD-10-CM) под кодом M62.84 в 2016 году.

В настоящее время принято определение саркопении, разработанное Европейской рабочей группой по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP). В соответствии с ним под саркопенией понимают синдром, характеризую-

Голубев Р.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: (812) 338-69-14; E-mail: romvladgol@gmail.com

щийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности (выносливости) скелетной мускулатуры, что ведет к увеличению рисков неблагоприятных исходов, таких как низкое качество жизни, инвалидизация и смерть [4]. Диагноз саркопении требует обязательного наличия первого критерия (снижение массы мышц), который может сочетаться с одним из двух последующих – снижением мышечной силы или работоспособности. Данное определение позволяет классифицировать саркопению по степени тяжести: пресаркопения – имеется только снижение массы мышц; саркопения – снижение массы мышц сочетается с наличием одного из двух последующих критериев; тяжелая саркопения – присутствуют все три критерия [4].

Существуют ряд синдромов, в большей или меньшей степени совпадающих с понятием саркопении. К таковым в первую очередь относится кахексия – комплексный метаболический синдром, обусловленный наличием тяжелого заболевания и характеризующийся уменьшением мышечной массы чаще всего в сочетании с потерей жировой ткани [5]. Кахексия обычно ассоциирована с воспалением, анорексией и повышенным катаболизмом. Таким образом, у большинства больных с кахексией имеется саркопения, но не все пациенты с саркопенией кахектичны.

В англоязычной литературе широко используется термин «frailty», которому в отечественной литературе соответствует «синдром старческой астении». Как следует из названия, это гериатрический синдром, отвечающий, как минимум, трем из нижеследующих характеристик: непреднамеренная потеря массы тела, истощение, слабость, низкая физическая активность и сниженная скорость ходьбы. Согласно одному из последних определений, старческая астения – ассоциированный с возрастом синдром, характеризующийся угасанием совокупности физиологических функций и снижением резервов организма, приводящий к увеличению риска неблагоприятных исходов (госпитализация, инвалидность, смерть) при воздействии даже незначительных по силе стрессорных факторов [6]. Понятия старческой астении и саркопении тем самым также частично перекрываются: у большинства пожилых астеничных людей имеется саркопения, и некоторые пожилые люди с саркопенией астеничны. Примечательно, что некоторые авторы рассматривают старческую астению как вторичный по отношению к саркопении синдром [7].

Использование термина «недостаточность питания» (malnutrition) в строгом смысле ограни-

чено ситуациями, когда имеется вызванная той или иной причиной (анорексия, гастроинтестинальная обструкция, нарушение переваривания, мальабсорбция) недостаточность поступления в организм питательных веществ [8].

Понятие о белковоэнергетической недостаточности (БЭН) было сформулировано в начале XXI века как одновременное истощение запасов белка и энергии в организме пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), приводящее к снижению не только мышечной массы, но и массы жировой ткани, и, в конечном счете, к кахексии [9]. Так как скелетная мускулатура является самым крупным резервуаром белковых запасов организма, понятие саркопении тесно связано с БЭН. Однако термин «БЭН» в строгом понимании, во-первых, может быть использован только в применении к нефрологическим больным, и, во-вторых, является более широким понятием, чем саркопения.

Наиболее близким к понятию «саркопения» в рассматриваемом нами контексте является термин «уремическая миопатия». Уремическая миопатия впервые описана в 1967 году, причем авторы выделяли два ее паттерна: первый – тесно ассоциированный с невропатией и преимущественным поражением дистальной скелетной мускулатуры и второй – с преимущественным поражением проксимальных мышц [10]. Преимуществом данного термина является то, что он подчеркивает связь между поражением мышц и уремией. По этой причине в настоящее время ряд авторов используют термин «уремическая саркопения» [11].

Указанные понятия и синдромы являются частично перекрывающимися. Например, у пациента старческого возраста, страдающего онкологическим заболеванием и получающего лучевую и заместительную почечную терапию, кахектический фенотип может быть обусловлен как собственно кахексией, так и недостаточностью питания (анорексия, мальабсорбция вследствие лучевого поражения кишечника), белково-энергетической недостаточностью на фоне лечения гемодиализом, а также исходной астенией. При этом у данного больного неизбежно будет присутствовать снижение мышечной массы и функции, т.е. саркопения. Таким образом, преимущественное использование того или иного термина должно определяться конкретной клинической ситуацией.

Методы диагностики саркопении

В соответствии с принятым определением для диагностики саркопении необходима оценка как размеров (диаметр, площадь поперечного сече-

ния, объем) и массы мышц, так и функции скелетной мускулатуры.

Референтным методом определения мышечной массы является нейтронный активационный анализ, сущность которого заключается в изучении состава вещества на основе активации его атомных ядер при помощи внешнего излучения. Данный метод используется в медицинских исследованиях с 80-х годов XX века, однако количество нейтронных облучателей во всем мире не превышает нескольких десятков, что значительно ограничивает его клиническое применение [12].

Существенно более широко применяют компьютерную и магнито-резонансную томографию (КТ и МРТ), которые позволяют определить площадь поперечного сечения и объем мышц данного региона, а также плотность мышцы и содержание в ней жира. Данные методы обладают высокой точностью, однако являются сравнительно дорогостоящими, а также сопряжены с лучевой нагрузкой (КТ) или противопоказаны пациентам, имеющим имплантированные металлические предметы (МРТ).

Биоимпедансометрия (БИМ) основана на различии электропроводности жировой ткани и обезжиренной (тощей) массы тела. БИМ обладает приемлемой точностью, сравнительно малозатратна и удобна в применении. Существуют несколько режимов БИМ: одночастотный, мультичастотный и биоимпедансная спектроскопия, когда используется весь набор частот от 0 до 1000 кГц [12]. Однако необходимо помнить, что при БИМ непосредственно оценивается только распределение жидкости в организме (общее количество воды, внутри- и внеклеточная вода), а все остальные показатели являются расчетными. В силу этого у пациентов с выраженным истощением или, наоборот, ожирением погрешность измерения может существенно возрасти. На точность влияют также условия проведения измерений, например, положение электродов, значение комнатной температуры и температуры тела пациента. У гипергидратированных больных мышечная масса при БИМ завышается, поэтому у больных, получающих лечение гемодиализом, измерения рекомендуется проводить в течение 2 ч после сеанса диализа, а у пациентов на перитонеальном диализе – со слитым диализатом [12, 13]. БИМ позволяет рассчитать широко используемый в исследованиях индекс массы скелетной мускулатуры (ИМСМ, SMMI): отношение расчетной общей массы скелетной мускулатуры тела в килограммах к квадрату роста в метрах, а также индекс тощей массы

тела (ИТМТ, LBMI): отношение тощей массы тела (масса тела без жировой и костной ткани, т.е. масса скелетной мускулатуры, паренхиматозных органов и общего количества воды в организме) к квадрату роста.

«Золотым стандартом» определения размеров, массы мышц и диагностики саркопении в настоящее время является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Метод основан на измерении интенсивности пропущенного через ткани организма потока рентгеновских лучей, которая меняется в зависимости от толщины, плотности и химического состава данной ткани. ДРА первоначально применяли только для оценки минеральной плотности костей, но по мере совершенствования методики стало возможным использовать ДРА и для определения жировой и мышечной массы тела. Лучевая нагрузка при использовании ДРА не превышает таковую при стандартной рентгенографии легких. ДРА используют в качестве эталона для проверки расчетных формул на основе антропометрических показателей, калиперометрии и биоимпедансометрии [12]. Результаты ДРА, как и биоимпедансометрии, зависят от степени гидратации организма.

Данные ДРА позволяют рассчитать показатель аппендикулярной массы скелетной мускулатуры (АММ), т.е. сумму тощей массы верхних и нижних конечностей, которая достаточно точно совпадает с их мышечной массой. Обычно используют АММ, нормализованный по индексу массы тела (ИМТ), т.е. отношение АММ к ИМТ. На основе АММ рассчитывается так называемый индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСМИ, ASMI) – отношение АММ (в кг) к квадрату роста в метрах. Индексы на основе АММ наиболее четко коррелируют с данными функциональных тестов (скоростью ходьбы, результатами тестов на удержание равновесия и частотой падений), и некоторые авторы предлагают использовать их как основной и единственный показатель при скрининге саркопении [14].

В настоящее время активно разрабатываются методики ультразвуковой диагностики саркопении, однако, несмотря на совершенствование аппаратуры и программного обеспечения, пока что фактор оператора оказывает существенное влияние на репрезентативность результатов [15].

Использование антропометрических и калиперометрических показателей ввиду их значительной погрешности не рекомендовано EWGSOP для диагностики саркопении, хотя некоторые из них, например, окружность мышц плеча или голени,

часто используются в локальных исследованиях [4].

Первоначальные тонкие изменения в мышцах, обуславливающие нарушение их функции, могут не сопровождаться снижением мышечной массы и, соответственно, не диагностироваться инструментальными методами [17]. Поэтому необходимы функциональные тесты, которые могут служить для измерения различных показателей: силы, мощности, работоспособности (выносливости) мышц. Наиболее точным методом является применение изокинетических динамометров, но это достаточно громоздкая и дорогостоящая аппаратура. Поэтому в клинических исследованиях обычно используют кистевые динамометры. Измерение силы хвата кисти при соблюдении стандартных условий измерения показало хорошую корреляцию с силой мышц ног и величиной окружности голени [13]. Однако у больных на гемодиализе использование кистевых динамометров может быть затруднено наличием артериовенозной фистулы и специфических осложнений, например синдрома запястного канала.

В силу доступности и простоты методик в клинических условиях для диагностики саркопении наиболее часто применяют сочетание биоимпедансометрии и измерения силы хвата [18].

EWGSOP рекомендует использовать так называемый короткий комплексный тест физической работоспособности (short physical performance battery, SPPB), включающий в себя тесты на удержание равновесия, подъем со стула и скорость ходьбы [19]. Альтернативой ему могут являться другие тесты, позволяющие оценить силу и работоспособность мышц, например, проба с подъемом по лестнице или тест с 6-минутной ходьбой [13].

В настоящее время не существует надежного биомаркера саркопении, несмотря на то, что идентифицированы целый ряд молекул, принимающих непосредственное участие в метаболизме мышечной ткани. Так, известными «позитивными», ассоциированными с повышенной или нарастающей мышечной массой маркерами являются костные морфогенетические белки (BMPs), нейротрофический фактор мозга (BDNF), фоллистатин, иризин, а «негативными» – TGF- β , миостатин, активины, GDF-15. На роль маркеров мышечной функции претендовали также С-терминальный фрагмент актина с молекулярной массой 14 кДа и мышцеспецифичный тропонин Т [6]. Имеющиеся к настоящему времени результаты исследований этих маркеров мышечного метаболизма, а также

n-терминального пропептида проколлагена III не позволяют однозначно рекомендовать их в качестве достоверного маркера массы и силы мышц [13]. Наилучшую корреляцию с функциональными показателями мышц (скорость походки) продемонстрировали интерлейкин-6 (IL-6) и рецептор 2 фактора некроза опухоли (TNFR2), однако эти биомаркеры тесно связаны с воспалительным процессом. Поэтому, во-первых, их валидность может быть нарушена наличием активного воспаления, а, во-вторых, они отражают преимущественно воспалительную природу саркопении, в то время как саркопения является полиэтиологичным синдромом [20]. Поэтому на сегодняшний день лабораторная диагностика саркопении представляется возможной только при использовании достаточно широкой панели биомаркеров [21].

Таким образом, необходимо отметить, что на сегодняшний день не существует общепринятых критериев диагноза саркопении как в общей популяции, так и у больных с ХБП в особенности (табл. 1). Это существенным образом сказывается на результатах научных исследований. Так, по данным разных авторов, частота саркопении у больных на гемодиализе колебалась от 4 до 74% в зависимости от выбранного метода измерения и референтных значений [12]. P. Kittiskulnam et al. показали, что в одной и той же группе пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, распространенность саркопении может составлять от 12,2 до 37,3% у мужчин и от 2,3 до 25,5% у женщин в зависимости от принятых критериев оценки [22]. Для нашей страны дополнительной сложностью является отсутствие популяционных исследований, подобных Национальным исследованиям здоровья и питания (NHANES) и, соответственно, отсутствие референтных значений для различных ее регионов. Стандартизации по возрасту, полу и этнической принадлежности недостаточно, поскольку имеют место отчетливые региональные особенности. К примеру, в исследовании PURE, которое включало измерение силы хвата у 140 тысяч людей в 17 странах, выявлены достоверные различия этого показателя между регионами [12].

Возможным практическим выходом является оценка динамики изменения мышечной массы. Одним из уже предложенных критериев является снижение массы мышц на 5% за три месяца или на 10% за 6 месяцев независимо от использованного метода [22]. Суррогатным показателем риска саркопении у больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), особенно у паци-

ентов с анурией, может также служить динамическое снижение уровня креатинина сыворотки и, в большей степени, повышение отношения додиализного уровня мочевины к креатинину в крови (индекс H. Oksa) [23–25].

Распространенность и этиология саркопении

Распространенность саркопении в общей популяции четко коррелирует с возрастом. В организме здорового молодого человека скелетные мышцы составляют примерно 40% от массы тела и содержат около 50% от общего количества белка [25]. Мышечная масса, как правило, начинает прогрессивно снижаться с шестого десятилетия жизни. К 70-летнему возрасту площадь поперечного сечения мышц обычно уменьшается примерно на треть, а мышечная сила – на 40% [26]. При этом

потеря мышечной массы чаще всего происходит незаметно для пациента, так как не сопровождается снижением массы тела, поскольку компенсируется пропорциональным увеличением массы жировой ткани.

Помимо возрастных изменений, саркопения тесно связана с дисфункцией почек и заместительной почечной терапией, что вполне укладывается в рамки концепции ускоренного старения больных, получающих ЗПТ [27]. Хроническая болезнь почек является фактором риска развития саркопении, и по мере прогрессирования ХБП выявляемость саркопении увеличивается. По данным K. Hirai et al., у пациентов с ХБП С1 саркопения выявляется в 4,3% случаев, при ХБП С2 – в 6,3%, при ХБП 3–5 стадии саркопения имеется у 15,4% больных [28]. У больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом (ГД), распро-

Таблица 1

Критерии, методы оценки и референтные значения диагноза саркопении

Группа исследователей	Критерий	Метод оценки	Референтные значения
Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей (EW-GSOP)	Низкая мышечная масса	Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСМИ) по данным ДРА или индекс массы скелетной мускулатуры (ИМСМ) по данным БИМ	АСМИ и ИМСМ: снижение более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений лиц молодого (18–39 лет) возраста или следующие границы: АСМИ – М: $\leq 7,26 \text{ кг/м}^2$; Ж: $\leq 5,5 \text{ кг/м}^2$ ИМСМ – М: тяжелая саркопения $\leq 8,5 \text{ кг/м}^2$; умеренная – $8,51–10,75 \text{ кг/м}^2$; норма $\geq 10,76 \text{ кг/м}^2$ Ж: тяжелая саркопения $\leq 5,75 \text{ кг/м}^2$; умеренная – $5,76–6,75 \text{ кг/м}^2$; норма $\geq 6,76 \text{ кг/м}^2$
	Низкая мышечная сила и/или функция	Сила хвата Скорость ходьбы	М: $< 30 \text{ кг}$; Ж: $< 20 \text{ кг}$ $< 0,8 \text{ м/с}$
	Низкая мышечная масса	Не уточнен	Снижение мышечной массы более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений у лиц молодого возраста соответствующего пола и этнической принадлежности
Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (ESPEN)	Низкая мышечная сила и/или функция	Скорость ходьбы или функциональные тесты, используемые в гериатрии	Скорость походки $< 0,8 \text{ м/с}$ по данным 4-минутного теста с ходьбой
	Низкий индекс тощей массы тела	АСМИ по данным ДРА или индекс тощей массы тела (ИТМТ) по данным БИМ или ДРА	АСМИ или ИТМТ < 20 перцентиль для здоровых молодых людей или АСМИ – М: $\leq 7,23 \text{ кг/м}^2$; Ж: $\leq 5,67 \text{ кг/м}^2$
Международная рабочая группа по саркопении (IWGS)	Низкая мышечная функция	Скорость ходьбы или функциональные тесты, используемые в гериатрии	Скорость ходьбы $< 1 \text{ м/с}$ по данным 4-минутного теста с ходьбой
Фонд национальных институтов здоровья США (FNIH)	Низкая мышечная масса	Аппендикулярная масса скелетной мускулатуры (АММ), нормализованная по индексу массы тела по данным ДРА	АММ, нормализованная по индексу массы тела – М: $< 0,789$; Ж: $< 0,512$
	Низкая мышечная сила	Сила хвата	М: $< 26 \text{ кг}$; Ж: $< 16 \text{ кг}$
Общество по изучению саркопении, кахексии и истощающих заболеваний (ISSCWD)	Низкая мышечная масса	Мышечные индексы по данным ДРА, КТ, МРТ, УЗИ или БИМ	Снижение более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений у лиц молодого возраста соответствующего пола и этнической принадлежности
	Ограничение подвижности	Скорость ходьбы	$< 1 \text{ м/с}$ или дистанция $< 400 \text{ м}$ при 6-минутном тесте

страненность саркопении существенно выше, чем на додиализной стадии, достигая, по некоторым данным, 1/3 от общей популяции диализных больных [29]. Риск развития и выявляемость саркопении среди больных на ГД увеличиваются с возрастом пациента. Согласно данным Ren et al., саркопению имели 13,7% пациентов в общей группе (15% у мужчин и 11,8% среди женщин), 18% больных старше 50 лет и 33,3% больных старше 60 лет [18]. По данным другого исследования, у пожилых больных на ГД распространенность саркопении достигает 45–63%.

Помимо возраста, факторами риска саркопении у больных на ГД являются продолжительность диализного лечения, наличие сахарного диабета и низкий уровень креатинина и неорганического фосфата в крови [18].

Потеря мышечной массы у больных на гемодиализе может достигать 1–3 кг в год [30]. Однако мышечная дисфункция у больных, получающих ЗПТ, связана не только с потерей мышечной массы, но и с нарушением сократительной способности мышц [12]. По данным N. Isoyama et al., распространенность саркопении у больных на ГД (средний возраст 53 года) составила 20%; при этом снижение массы мышц по данным ДРА выявлено у 24% пациентов, а снижение мышечной силы (силы хвата кисти) – у 15% [31].

Саркопения ухудшает качество жизни больных на ГД и увеличивает вероятность госпитализации [32]. Показано, что наличие дисфункции мышц (по результатам функциональных тестов) при ХБП связано с увеличением риска переломов [33]. Саркопения и уменьшение мышечной силы (по результатам измерения силы хвата, скорости походки, 6-минутного теста) являются неза-

висимыми предикторами смертности у больных с ХБП, в том числе получающих ЗПТ. При этом более значимым фактором риска смерти является снижение функциональных показателей (сила кистевого хвата, скорость походки), а не мышечной массы [22, 31, 34, 47]. Поэтому крайне важной является диагностика саркопении на ранних стадиях, еще до появления отчетливых клинических симптомов.

Этиология саркопении, в том числе у больных, получающих заместительную почечную терапию, является многофакторной (табл. 2).

Снижение аппетита является частой проблемой у больных, получающих ЗПТ. Причинами анорексии могут быть изменения вкуса, вызванные уреимией гастроинтестинальные нарушения, депрессия. У большинства больных с ХБП повышен уровень лептина (см. ниже), являющегося ингибитором аппетита [11]. У больных на перитонеальном диализе (ПД) к этому добавляются механические проблемы, связанные с присутствием диализата в брюшной полости, и повышение нагрузки глюкозой.

Наиболее частыми причинами снижения физической активности у больных, получающих ЗПТ, являются анемия, остеопатия и сопутствующие заболевания/осложнения, в первую очередь сердечная недостаточность и другие кардиоваскулярные поражения. Наличие сердечной недостаточности не только уменьшает мобильность пациентов, но и приводит к нейрогуморальным нарушениям, в том числе повышению уровня глюкокортикостероидов и ангиотензина в крови. Катаболический эффект глюкокортикостероидов хорошо известен. Ангиотензин II в эксперименте усиливает протеолиз в мышцах посредством

Таблица 2

Этиология саркопении у больных, получающих заместительную почечную терапию

Снижение потребления белка и энергии	Анорексия
	Диетические ограничения
	Расстройства пищеварения
	Депрессия
Снижение физической активности	Анемия
	Минеральные и костные нарушения
Гормональные нарушения	Повышение уровня катаболических гормонов
	Снижение уровня/резистентность к анаболическим гормонам
Хронический воспалительный стресс	
Метаболический ацидоз	
Уремические токсины	
Катаболический эффект диализа	
Митохондриальная дисфункция	
Периферическая нейропатия и нарушения нервно-мышечной передачи	
Коморбидность	

активации трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [11]. Показано также, что под влиянием ангиотензина II уменьшается пул сателлитных клеток – моноядерных миогенных стволовых клеток, расположенных на поверхности мышечного волокна под его базальной мембраной [35]. Сателлитные клетки активируются в ответ на повреждение или физические упражнения и начинают делиться, превращаясь сначала в фибробласт, а затем в зрелую мышечную клетку. Активация сателлитных клеток сопровождается экспрессией белка MyoD, а при их дифференцировке происходит экспрессия миогенина [36, 37]. У мышей с ХБП отмечена уменьшенная экспрессия MyoD и миогенина в ответ на повреждение мышц [38]. Помимо этого, активация ренин-ангиотензиновой системы поддерживает и усиливает оксидативный стресс вследствие стимуляции NADPH-оксидаз. Оксидативное повреждение белков миофибрилл снижает их чувствительность к кальцию, уменьшая их способность к сокращению [39]. Применение лосартана улучшало восстановление мышцы после повреждения, что подтверждает роль активации ренин-ангиотензиновой системы в генезе саркопении [40].

Костно-мышечная система функционирует как единое целое, и при наличии костного поражения неизбежно страдают и мышцы. Поэтому диализная остеопатия является важным фактором развития саркопении. С другой стороны – саркопении предрасполагает пациента к сидячему образу жизни, что способствует прогрессированию остеопороза. Тесные взаимоотношения мышечной и костной тканей прослеживаются на протяжении всего периода жизни. Существует линейная зависимость между тощей массой тела и минеральной плотностью костей в разных возрастных группах [41]. При этом складывается впечатление, что именно состояние мышц определяет темп роста и инволюции костей. В пубертатном периоде увеличение мышечной массы опережает нарастание массы костей, в то время как в старости динамика этих показателей обратная [42]. Взаимодействие костей и мышц далеко не ограничивается механическими нагрузками, хотя физическая активность является главным модулятором локомоторной системы. Во время физических нагрузок мышца выделяет субстанции, обладающие эндокринными свойствами – миокины. Термин «миокин» – гормон, высвобождаемый мышцей в кровоток и оказывающий эффект на другие ткани – предложил В.К. Pedersen в 2003 году [43]. Со временем данный термин стал трактоваться более свободно и

означать любой секретируемый мышцей белок, не обязательно поступающий в циркуляцию и обладающий не только эндокринным, но и паракринным или аутокринным свойствами. Мышцы продуцируют и секретируют целый ряд активно влияющих на костную ткань молекул, в том числе инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), интерлейкины-6 и -15, остеоглицин, протеины FAM5C и Tmem119. В свою очередь, остеобласты и остециты продуцируют простагландин E2, склеростин, остеокальцин и белок Wnt3a, которые модулируют метаболизм мышечной ткани [44]. По аналогии с миокинами в настоящее время введено в обращение понятие об остеокинах. Учитывая тесную взаимосвязь и общность патогенеза остеопороза и саркопении, в настоящее время широко используют термин «остеосаркопении» [45].

Важнейшим гормоном, оказывающим влияние как на мышцы, так и кости, является витамин D. Хорошо известно, что дефицит витамина D приводит к уменьшению не только минеральной плотности костей, но и мышечной силы. Витамин D оказывает на костно-мышечную систему как прямое (воздействуя на рецепторы витамина D, активация которых стимулирует пролиферацию миоцитов), так и не прямое (путем влияния на гомеостаз кальция, фосфатов и секрецию паратгормона) действие [46–49]. Дефицит витамина D у людей с нормальной функцией почек приводит к удлинению фазы релаксации мышечного сокращения независимо от уровня кальция, фосфата и паратгормона в крови [11]. При биопсии мышц у этих пациентов выявляются такие же изменения, как при ХБП: атрофия волокон 2-го типа, отложение гранул гликогена и липофусцина [11, 25]. В эксперименте применение агонистов рецепторов витамина D увеличивает экспрессию промиогенных факторов и подавляет экспрессию миостатина (см. ниже) [50].

Мышечная ткань находится в тесной метаболической связи с жировой тканью. При истощении собственных запасов гликогена и липидов мышцы могут увеличить поступление источников энергии, необходимых для сокращения, либо путем увеличения транслокации транспортеров глюкозы на мембране миоцитов, либо за счет интенсификации липолиза в других тканях. С другой стороны – адипокины, гормоны жировой ткани способны прямо или косвенно влиять на метаболизм мышц. Вероятно, имеет место взаимная регуляция уровня миокинов и адипокинов: так, использование «ложного» циркулирующего рецептора миостатина Ас-

tRIB (препарат ACE-031) приводило к 51% росту уровня адипонектина и 28% снижению лептина [51]. При этом известно, что при ХБП содержание лептина в крови, как правило, повышается, а адипонектина – понижается [52, 53]. Сочетание саркопении с ожирением, нередко встречающееся у пациентов мужского пола, получающих ЗПТ, считают наиболее неблагоприятным метаболическим паттерном саркопении, поскольку его наличие существенно увеличивает риск смерти [21, 25]. Предполагается, что увеличение массы общей или абдоминальной жировой ткани приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов и нарушению баланса системы адипокины–миокины–остеокины, что, в конечном итоге, приводит к атрофии костей и мышц, снижению физической активности и дальнейшему прогрессированию ожирения. Поскольку саркопения непосредственно связана с остеопенией и остеопорозом, ряд авторов предложили термин «остеосаркопеническое ожирение» [41]. Имеются данные о том, что витамин D ингибирует адипогенез и модулирует воспалительный ответ жировой ткани. Низкий уровень витамина D в крови ассоциирован с риском остеосаркопенического ожирения в общей популяции [49]. Ожирение и связанные с ним метаболические изменения могут привести к формированию миостеатоза – жировой инфильтрации мышечной ткани в виде отложений жира в толще мышцы или накопления жировых капель внутри миоцитов. Причинами миостеатоза может быть увеличенный транспорт жирных кислот в мышцы, нарушение утилизации жирных кислот миоцитами (например вследствие дисфункции митохондрий), процесса дифференцировки сателлитных клеток с образованием адипоцитов. Показана связь миостеатоза как с нарушением механических свойств мышц (снижение силы сокращения), так и с метаболическими нарушениями (развитие и прогрессирование инсулинрезистентности и воспалительного стресса) [15].

В общем смысле саркопения обусловлена дисбалансом катаболизма и анаболизма белков скелетных мышц. Известны четыре протеолитические системы, участвующие в процессе катаболизма мышечных белков: лизосомальная (аутофагическая), каспазная, кальпаиновая и убиквитин-протеасомная. Показано, что активность аутофагии с возрастом снижается [27]. Предполагается, что активация убиквитин-протеасомной системы (УПС) также не является основным механизмом развития старческой саркопении, поскольку как экспрессия убиквитиновых E3-лигаз MuRF-1

и MAFbx, так и общая пептидазная активность УПС существенно не изменяются к старости [26]. Экспрессия кальпаинов (кальций-зависимых цистеиновых протеаз), напротив, в пожилом возрасте увеличивается.

В отличие от старческой саркопении у больных с ХБП активацию убиквитин-протеасомной системы рассматривают как одну из основных причин истощения скелетных мышц. Убиквитин, белок с молекулярной массой 8,5 кДа, способен с помощью убиквитинлигаз ковалентно присоединяться к лизиновым остаткам белка-мишени. Белки, помеченные полиубиквитиновыми цепями, в дальнейшем подвергаются деградации с помощью протеасом [54, 55]. Воспаление, оксидативный стресс и дефицит витамина D активируют убиквитин-протеасомную систему [48, 56]. При этом известно, что уже на ранних стадиях ХБП повышается содержание в крови таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Показано также, что мышечная масса у больных на ГД обратно коррелирует с содержанием в циркуляции IL-6 и СРБ [57]. Провоспалительные цитокины способствуют развитию атрофии мышц не только за счет активации катаболизма, но и вследствие замедления анаболических процессов. Цитокины (TNF- α , интерлейкины-6 и -1 β) активируют фактор транскрипции NF κ B и ингибируют Akt/mTOR-сигнальный путь, что приводит к уменьшению синтеза и увеличению деградации белков мышц [58]. У больных с ХБП отмечено повышенное содержание и других маркеров активации УПС: фрагмента актина с молекулярной массой 14 кДа и убиквитинизированного С-концевого фрагмента актина [11, 59]. Показано, что апрегуляция УПС и каспазы-3 происходит и под влиянием ангиотензина II [35, 59, 60]. УПС активируется также в условиях метаболического ацидоза и ретенции уремических токсинов. Индолы, белковосвязанные уремические токсины (индоксилсульфат, индолилуксусная кислота, индоксилглюкуронид) являются лигандами арилгидрокарбонового рецептора, функционирующего как компонент убиквитинлигазного комплекса [61]. При этом диета с высоким содержанием белка, рекомендуемая больным, получающим ЗПТ, способствует увеличению образования и накоплению в организме индоксилсульфата [61]. Низкомолекулярные водорастворимые уремические токсины (например мочевины) не оказывают влияния на УПС, но способны индуцировать окислительный стресс.

Во время сеанса гемодиализа происходит интенсификация протеолиза в мышцах. Применение изотопных методик (исследование метаболизма аминокислот, меченных изотопами) показало, что во время ГД общий уровень протеолиза увеличивается на 10%, а уровень протеолиза в мышцах – на 133% [62]. Точные механизмы этого явления требуют уточнения, однако хорошо известно, что во время процедуры гемодиализа происходят потеря аминокислот и активация воспалительных реакций.

Ключевым анаболическим гормоном является инсулин, который стимулирует гипертрофию мышц путем повышения секреции инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Предполагается, что анаболический эффект системы инсулин/IGF-1 заключается в большей степени в замедлении протеолиза, чем в стимуляции синтеза белка [63]. Инсулинорезистентность является хорошо известным метаболическим нарушением, развивающимся уже на ранних стадиях ХБП [64, 65]. Более высокая степень инсулинорезистентности у больных на ГД, не страдающих сахарным диабетом, коррелирует с более выраженным протеолизом [66]. Показано, что при ХБП развивается не только инсулинорезистентность, но и резистентность к IGF-1, что подавляет действие гормона роста (соматотропина), поскольку IGF-1 вырабатывается в печени под действием соматотропина и опосредует его эффекты [11, 67]. Саркопения может усугублять течение сахарного диабета, поскольку мышечная ткань потребляет большое количество глюкозы и снижение мышечной массы может привести к нарушениям метаболизма углеводов. Больные с сахарным диабетом 2-го типа, получающие лечение ГД, имеют большую скорость потери мышечной массы, чем недиабетики [68]. Применение росиглитазона, агониста рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR γ), снижающего инсулинорезистентность, подавляло протеолиз в мышцах лабораторных животных [69].

Существует предположение о том, что уремия, провоспалительные цитокины, метаболический ацидоз, ангиотензин II действуют по общему механизму, нарушая функционирование системы инсулин/IGF-1 через PI3-киназа/Akt-сигнальный путь [63].

Физиологическим антагонистом IGF-1 является миостатин, белок из семейства TGF- β , источниками которого являются скелетная мускулатура, миокард и жировая ткань. Миостатин индуцирует апоптоз миоцитов и ингибирует дифференциацию

миобластов в миоциты. Существует концепция, которая рассматривает миостатин и IGF-1 как работающие в едином механизме «тормоз» и «акселератор» миогенеза [70]. У мышей, нокаутных по миостатину, увеличивается количество быстрых мышечных волокон, активно использующих анаэробный гликолиз, и уменьшается количество медленных, использующих кислородный метаболизм. Мышечная масса у таких животных возрастает на 25% по сравнению с обычными (wild-type) мышами, но удельная (на 1 грамм мышечной ткани) мышечная сила снижается на 50% [71]. Ингибция миостатина (либо мембранных рецепторов активина IVB, с которыми связывается миостатин, инициируя общий для TGF-семейства SMAD-зависимый механизм трансдукции сигнала), приводит к интенсификации β -окисления жирных кислот, биогенезу митохондрий, образованию бурого жира и гликогена, увеличению термогенеза, повышению чувствительности тканей к инсулину [72]. При этом не вполне ясно, связано ли повышение чувствительности к инсулину непосредственно с действием миостатина или оно обусловлено ростом мышечной массы. Уровень миостатина закономерно снижается с возрастом и повышается при бездействии мышц и воспалении [73]. Физическая нагрузка снижает уровень циркулирующего миостатина [51]. Терапия витамином D или агонистами рецепторов витамина D также приводит к ингибции экспрессии миостатина [48].

Значимым эффектом миостатина является его влияние на хрящевую ткань и сухожилия, являющиеся важнейшей частью локомоторной системы. Введение миостатина существенно подавляло пролиферацию в культуре хондроцитов [44]. Хрящевые клетки, в свою очередь, секретируют ряд регуляторных молекул, в том числе хондрокин Dickkopf-1 (DKK-1), который принимает активное участие в ремоделировании костной ткани. Хондроцитарные факторы транскрипции Sox5 и Sox6 модулируют процессы формирования сухожилий, передающих усилие с мышцы на кость [44].

Уровень циркулирующего миостатина закономерно повышается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и клиренса креатинина [73, 74]. Причина этого не вполне ясна, хотя известно, что TNF- α стимулирует экспрессию миостатина, а при ХБП происходит нарастание уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов [73].

Сведения относительно роли и значения миостатина у больных, получающих ЗПТ, на сегодня

няшний день представляются неоднозначными. У больных на ГД уровень циркулирующего миостатина оказался ниже, чем в контроле (практически здоровые люди), независимо от транспортных характеристик мембраны диализатора [75]. Однако при использовании высокопроницаемых (high-flux) диализных мембран возможно удаление миостатина: молекулярная масса активного димера миостатина составляет 25 кДа, а эти мембраны способны пропускать молекулы массой до 60 кДа. Это доказывается тем, что при диализе с применением высокопроницаемых мембран уровень миостатина в крови снижался на 36%, а при использовании мембран с обычной проницаемостью (low-flux) – повышался на 25% даже после коррекции на гемоконцентрацию [75]. Преддиализный уровень миостатина оказался ниже у больных, получавших диализ на мембранах high-flux, причем показатели силы кистевого хвата в этой группе были достоверно выше. Уровень циркулирующего миостатина у больных на ПД зависел также от возраста, пола, тощей массы тела и приема агонистов рецепторов витамина D [32]. Авторы указанных работ высказывают предположение, что уровень миостатина в крови у больных, получающих ЗПТ, зависит в первую очередь от массы скелетной мускулатуры. Таким образом, не вполне ясно, является ли миостатин существенным этиологическим фактором саркопении у этой группы больных, нуждающихся в коррективке в сторону понижения, или, напротив, повышение уровня циркулирующего миостатина может быть благоприятным признаком, отражающим увеличение мышечной массы. Во-вторых, в связи с этим определение референтных значений уровня миостатина в крови для всей популяции пациентов, получающих ЗПТ, представляется малоперспективной задачей и, по-видимому, более важна динамика этого показателя у каждого конкретного больного.

Другими представителями семейства TGF- β являются активины A и B. Повышение их уровня в крови также сопряжено с уменьшением мышечной массы, причем на экспериментальной модели показано, что их активность в этом отношении в 100 раз выше, чем у миостатина [21].

Антагонистом миостатина и активинов является фоллистатин. Предполагается, что фоллистатин инактивирует циркулирующие миостатин и активины путем их связывания, однако, по-видимому, фоллистатин регулирует миогенез и другими способами, поскольку увеличение экспрессии фоллистатина у мышей, нокаутных по миостатину, при-

водит к дополнительному существенному возрастанию массы мышц [76].

По мере снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдается закономерное снижение содержания в крови еще одного миокина – иризина. Известные физиологические эффекты иризина противоположны действию миостатина: иризин способствует трансформации белого жира в бурый с последующим увеличением β -окисления жирных кислот, термогенеза за счет активации разобщающих белков (UCP), а также повышению чувствительности тканей к инсулину. Механизмы, лежащие в основе снижения уровня циркулирующего иризина при ХБП, в настоящее время неизвестны. Предположена связь с ретенцией уремических токсинов: имеются данные о том, что индоксилсульфат снижает выработку иризина в культуре клеток скелетной мускулатуры [77]. В популяционном исследовании, проведенном в Республике Корея и включившем 715 участников, выявлена корреляция между низкими уровнем циркулирующего иризина и показателями аппендикулярной мышечной массы и силы хвата кисти [78]. Уровень иризина в крови после сеанса гемодиализа снижается, что может свидетельствовать о потерях иризина с диализатом [79]. У больных на хроническом перитонеальном диализе показана позитивная корреляция уровня иризина в крови с величиной окружности предплечья и бедра [80]. Тем самым, низкий уровень иризина может являться еще одним этиологическим фактором саркопении.

Саркопения может быть связана с нарушением баланса половых гормонов. У мужчин, получающих ЗПТ, как правило, снижен уровень тестостерона, обладающего анаболическим свойством [81]. У женщин часто снижен уровень эстрогенов, также влияющих на мышечную силу: показано, что сила мышц у женщин максимальна в той фазе менструального цикла, когда концентрация эстрогенов в крови максимальна [11].

ХБП тесно ассоциирована с дисфункцией митохондрий. Митохондрии непосредственно участвуют не только в синтезе АТФ, но и в целом ряде других синтетических процессов, поэтому митохондриальная дисфункция приводит не только к энергетической, но и белковой недостаточности. Митохондриальная дисфункция стимулирует оксидативный стресс и апоптоз миоцитов. Исследование генома мононуклеаров в периферической крови у больных с ХБП 4–5 стадии, получающих как консервативное лечение, так и ЗПТ, выявило апрегуляцию 44 генов, 11 из которых (25%) ко-

дируют белки, участвующие в процессе окислительного фосфорилирования [82]. Активность 4-го комплекса дыхательной цепи у этих больных была достоверно ниже, чем у здоровых лиц из контрольной группы. Процедура гемодиализа приводит к усугублению дисфункции митохондрий: количество лимфоцитов в периферической крови, на мембране митохондрий которых отсутствует электрохимический потенциал, к концу сеанса гемодиализа существенно и достоверно возрастает [83]. Существенных аномалий митохондрий мышц у больных, получающих ЗПТ, при световой микроскопии не выявляется, однако при исследовании биоптатов отмечается снижение активности ряда митохондриальных ферментов (цитохром с-оксидазы, цитрат-синтазы) [84]. При электронной микроскопии биоптатов мышц у больных на ГД выявлены признаки активации митофагии в виде окружающих митохондрии структур с двойной мембраной, подобных аутофагосомам [85].

У больных с саркопенией показано наличие нарушений нервно-мышечной передачи, т.е. трансдукции потенциала действия с нерва на мышцу. Существует предположение о том, что это нарушение связано с активацией протеолиза белка агрина. Агрин синтезируется мотонейронами и играет ведущую роль в постсинаптической дифференцировке и формировании нервно-мышечного соединения. Агрин расщепляется нейротрипсином, протеазой синаптического происхождения, с образованием С-терминального фрагмента агрина (CAF) [86]. Показана обратная корреляция уровня циркулирующего CAF с показателями функции мышц и аппендикулярной мышечной массой у людей старческого возраста [87]. Литературных данных о содержании CAF в крови у больных, получающих ЗПТ, не обнаружено, однако хорошо известно, что периферическая нейропатия является частым осложнением у этих пациентов.

Одним из общих для старения и почечной дисфункции патофизиологических механизмов является ретенция конечных продуктов гликозилирования (КПГ). КПГ принимают непосредственное участие в развитии остеопатии. Кость содержит большое количество долгоживущих, метаболически инертных белков, таких как коллаген 1-го типа и, таким образом, предрасположена к накоплению КПГ-модифицированных дефектных протеинов. Помимо этого, КПГ активируют провоспалительные и прооксидативные сигнальные пути в клетках путем влияния на специфические

рецепторы КПГ (RAGE) или Толл-подобные рецепторы (TLR) 2-го и 4-го типов [88]. Высокий уровень циркулирующих КПГ ассоциирован с низкими показателями функциональных тестов (сила хвата кисти, скорость походки) у пожилых пациентов [89]. Предположительным механизмом негативного действия КПГ является подавление экспрессии остеоглицина, протеогликана, секретируемого мышечной тканью и стимулирующего дифференцировку остеобластов. В эксперименте витамин D (1,25-дигидроксивитамин D₃) восстанавливал экспрессию остеоглицина и костную минерализацию, нарушенную КПГ [89].

Таким образом, в генезе саркопении у больных, получающих ЗПТ, участвует целый комплекс метаболических нарушений. Вследствие этого выраженность саркопении может являться интегративным клиническим показателем интенсивности метаболического стресса у этих больных.

Методы коррекции саркопении

Саркопения является существенным фактором риска смерти у больных с хроническими заболеваниями. Так, наличие саркопении увеличивает риск годичной смертности с 10 до 15% у больных с хронической обструктивной болезнью легких и с 20 до 30% у больных с сердечной недостаточностью по сравнению с больными, у которых отсутствуют диагностические критерии саркопении [90]. У больных с гепатоцеллюлярной карциномой наличие саркопении снижает продолжительность жизни в 2 раза, со 123 до 66 нед [91]. У пациентов с ХБП низкие значения массы скелетной мускулатуры (по данным компьютерной томографии) связаны с увеличением риска смерти от общих причин, а также повышением риска развития инфаркта миокарда и инсульта [92]. С другой стороны – коррекция саркопении повышает выживаемость пациентов с онкопатологией и сердечной недостаточностью [93]. Таким образом, саркопения является модифицируемым фактором риска смертности, что обуславливает необходимость ее коррекции.

Главным элементом успешной коррекции саркопении у больных, получающих заместительную почечную терапию, является, безусловно, обеспечение адекватного диализного лечения. Адекватность ЗПТ при этом необходимо рассматривать не только как достижение целевых значений показателя Kt/V, но и с точки зрения воздействия на многочисленные этиологические факторы саркопении. Так, персистирующая гипергидратация и высокое артериальное давление приводят к разви-

тию или усугублению хронической сердечной недостаточности, являющейся одной из важнейших причин развития саркопении. Метаболический ацидоз, нарушения кальций-фосфорного обмена, анемия, белково-энергетическая недостаточность также относятся к числу факторов риска саркопении, как было указано выше. В соответствии с этим, коррекция данных осложнений терминальной почечной недостаточности является основой профилактики и лечения саркопении у больных, получающих ЗПТ. Увеличение продолжительности и в особенности частоты сеансов гемодиализа позволяет в определенной степени компенсировать основной недостаток гемодиализной терапии – прерывистость лечения – и обеспечить, как минимум, лучший контроль гидратации, артериального давления и гиперфосфатемии [94]. Однако до настоящего времени не проведено ни одного крупного рандомизированного исследования, посвященного влиянию дозы диализа и вида ЗПТ на развитие саркопении. При этом в ряде исследований не было выявлено преимуществ более высокой дозы диализа перед обычным режимом в отношении нутриционного статуса. Не было также найдено существенных различий при использовании высокопроницаемых и обычных диализных мембран [63]. По данным другого исследования, применение ежедневного режима гемодиализа не сопровождалось улучшением нутриционного статуса пациентов по сравнению со стандартным трехразовым диализом [95]. Отсутствуют сведения о сравнительных рисках саркопении у больных, получающих лечение гемодиализом и перитонеальным диализом. Данные о влиянии конвекционных методов ЗПТ на нутриционный статус и состояние мышц также неоднозначны. Таким образом, проблема влияния модальности и режима ЗПТ на риск развития саркопении требует дальнейшего изучения.

У больных на гемодиализе представляется обоснованным использование сукцинатсодержащих диализирующих растворов (СДР) как составной части профилактики и комплексного лечения саркопении. Сукцинат, поступающий в мышечную ткань из диализирующего раствора, снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле трикарбоновых кислот, увеличивая внутриклеточное накопление макроэргических соединений, что стимулирует увеличение физической активности пациентов и массы скелетной мускулатуры. В проведенных исследованиях не изучалось непосредственное влияние СДР на состояние мышц, однако полученные данные свидетельствуют

об уменьшении проявлений БЭН (повышение концентрации альбумина в крови) и улучшении физической работоспособности и качества жизни больных по результатам анкетирования при помощи опросника KDQOL-SF [96–98]. Показано, что применение СДР приводит к повышению уровня гемоглобина в крови, предположительно, вследствие стабилизации фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) [99]. Стабилизация HIF активирует ангиогенез, в том числе в мышечной ткани, что в сочетании с увеличением концентрации гемоглобина способствует улучшению снабжения мышц кислородом.

У больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, предложено также использовать для коррекции саркопении включенный в состав диализирующего раствора креатин [100]. Креатин в виде фосфокреатина играет принципиальную роль в процессах рефосфорилирования АДФ до АТФ в скелетной мускулатуре, особенно в ходе коротких высокоинтенсивных мышечных усилий. Около 95% запасов креатина в организме (что составляет примерно 120 г для здорового человека с массой 70 кг) сосредоточено в скелетных мышцах. В течение 1 сут около 2% от этого количества дегидрируется с образованием креатинина и экскретируется с мочой. Запасы креатина восполняются за счет экзогенного поступления с пищей и эндогенного синтеза. Таким образом, супплементация креатином может увеличивать содержание фосфокреатина, повышать скорость ресинтеза АТФ и тем самым способствовать улучшению работоспособности мышц. Помимо этого, креатин является ингибитором миостатина, антиоксидантом и протектором функции митохондрий [101]. Креатин является одним из наиболее широко используемых в спортивной медицине фармаконутриентов, эффективность и безопасность применения которого доказана в многочисленных исследованиях [102]. Достоверных данных об использовании креатина с целью коррекции саркопении у больных, получающих ЗПТ, в настоящее время не имеется, однако предпринималась попытка применения креатина перорально в дозе 2 г/сут для коррекции гипергомоцистеинемии (в ходе синтеза креатина S-аденозилметионин метилирует гуанидинацетат с образованием креатина и S-аденозилгомоцистеина) [103]. Снижения уровня общего гомоцистеина в крови не получено, однако доказана безопасность супплементации креатином для этой группы пациентов: в частности, не обнаружено значимого нарастания азотемии.

Препараты эритропоэтина и стимуляторы

эритропоэза позволяют корректировать анемию, важный этиологический фактор саркопении. При этом, несмотря на то, что эритропоэтин активирует Акт-сигнальный путь, который считают главным позитивным регулятором синтеза белка, эритропоэтины, по-видимому, не оказывают активирующего действия на белковый синтез в мышцах, а также не усиливают анаболический эффект физических упражнений [104].

Ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут реализовать благоприятный эффект в отношении мышц посредством целого ряда механизмов, среди которых улучшение функции эндотелия и метаболической функции мышц, противовоспалительный эффект, стимуляция ангиогенеза. иАПФ и БРА улучшают биогенез митохондрий и повышают уровень IGF-1 [105, 106]. Опыт длительного приема иАПФ пожилыми людьми с артериальной гипертензией показал меньшую скорость снижения силы мышц и большую массу мышц нижних конечностей у этих пациентов по сравнению с принимавшими другие антигипертензивные препараты [107]. Учитывая плеiotропность действия иАПФ и БРА, складывается впечатление о том, что эти препараты должны являться обязательной частью лечения, направленного на профилактику и коррекцию саркопении у больных, получающих ЗПТ. Однако достоверные сведения относительно влияния иАПФ и БРА на массу и функцию мышц у больных с ХБП в настоящее время отсутствуют. Соответственно остается нерешенным вопрос о необходимости применения и режиме дозирования этих препаратов.

Учитывая множественность положительных эффектов витамина D в отношении костно-мышечной системы, препараты витамина D или агонисты рецепторов витамина D должны являться необходимой частью комплексной терапии саркопении. Помимо рутинно определяемых уровней кальция, фосфатов и паратгормона в крови, пациентам, получающим ЗПТ, нужен мониторинг уровня витамина D. В соответствии с рекомендациями KDIGO коррекцию дефицита витамина D у этих больных нужно проводить, используя подходы, рекомендованные для общей популяции [108]. Это означает, что больным, имеющим уровень витамина D в крови ниже 60 нмоль/л (30 нг/мл), необходимо назначение или увеличение дозирования препаратов витамина D [48]. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований показал, что назначение витамина D больным с сердечной недостаточностью приводит к повы-

шению массы и функции скелетной мускулатуры, понижая при этом уровень провоспалительных цитокинов в крови [109]. У больных, получающих лечение перитонеальным диализом и имеющих дефицит витамина D, назначение препаратов витамина D приводило к увеличению массы мышц [110].

Специфическая медикаментозная терапия саркопении у больных с ХБП на сегодняшний день находится в стадии активной разработки. Традиционно для коррекции кахексии и БЭН применяли анаболические стероиды. Так, введение 100 мг нандролонa в неделю в течение 24 нед у больных на гемодиализе привело к увеличению тощей массы тела в два раза [111]. Однако лечение стероидами сопряжено с целым рядом побочных эффектов: повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, эректильная дисфункция, гинекомастия. Данные побочные явления отсутствуют или существенно менее выражены у препаратов из группы селективных модуляторов андрогенных рецепторов (SARM), один из которых энобосарм (Ostarine) в клинических исследованиях II–III фазы показал свою эффективность у пациентов с раковой кахексией. Однако применение энобосарма, как и лечение анаболиками, приводило к преимущественному увеличению мышечной массы, но не силы мышц [81, 93].

Существует опыт применения стимулятора аппетита мегестрола ацетата для борьбы с анорексией у больных с ХБП. Пероральное применение мегестрола ацетата по 160 мг в течение 2 мес привело к достоверному увеличению индекса массы тела и уровня альбумина сыворотки [112]. Однако мегестрол относится к группе стероидных прогестинов и имеет все характерные побочные эффекты этих препаратов, среди которых импотенция, гипогонадизм, повышенный риск тромбоэмболических осложнений. Таким образом, назначение стероидных препаратов, по-видимому, может осуществляться только по особым показаниям.

Введение рекомбинантного гормона роста больным на ГД приводило к значимому увеличению тощей массы тела [113, 114]. Однако длительное применение гормона роста также сопряжено с развитием осложнений, среди которых задержка жидкости, артралгии и усугубление инсулинорезистентности. Важным противопоказанием для назначения гормона роста является диабетическая ретинопатия. Период полувыведения нордитропина, наиболее широко применяемого препарата рекомбинантного человеческого гормона роста, составляет 7–10 ч, поэтому необходимы

ежедневные подкожные инъекции [115]. Помимо этого, применение препаратов соматотропина, как и анаболических стероидов, способствует увеличению мышечной массы, но не оказывает существенного влияния на функциональные показатели мышц [116]. Представляют интерес данные об использовании рилизинг-пептида гормона роста (GHRP-2), препарата, обычно используемого при диагностике эндокринных нарушений. Длительное интраназальное применение GHRP-2 у пациентов с нервной анорексией способствовало улучшению аппетита и увеличению массы тела при отсутствии каких-либо побочных эффектов [117]. Данные эффекты GHRP-2 связывают также с его действием в качестве агониста грелина. Грелин, пептидный гормон, продуцируемый клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка, не только возбуждает аппетит, но и стимулирует секрецию гормона роста, а также ингибирует продукцию лептина и провоспалительных цитокинов [109]. Имеется положительный опыт применения грелина для коррекции БЭН у больных, получающих ЗПТ, однако короткий период полувыведения и необходимость парентерального введения затрудняют его использование в клинической практике [118]. Разработаны ряд селективных агонистов рецепторов грелина для перорального применения, из которых анаморелин доведен до III фазы клинических исследований. Применение этого препарата у больных с раковой кахексией продемонстрировало увеличение аппетита, тощей массы тела и качества жизни, однако не сопровождалось улучшением функциональных показателей, в том числе силы хвата кисти [93].

Пациенты, получающие ЗПТ, как правило, имеют пониженный уровень L-карнитина в крови [119]. L-карнитин имеет небольшую молекулярную массу и практически не связывается с белками плазмы, поэтому активно выводится во время сеанса диализа. L-карнитин непосредственно участвует в транспорте жирных кислот в митохондрии, поэтому дефицит карнитина может приводить к снижению силы и работоспособности мышц. История применения L-карнитина у пациентов на ГД насчитывает уже несколько десятилетий, однако назначение карнитина даже в супрафизиологических дозах имело в лучшем случае лишь незначительный эффект. Поэтому в настоящее время L-карнитин не рассматривают как препарат первой линии борьбы с саркопенией [115].

Назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, в том числе эйкозапентаеновой кислоты, пациентам с прогрессирующей потерей мы-

шечной массы на фоне раковых заболеваний приводило к стабилизации и в ряде случаев увеличению тощей массы тела [120]. Эйкозапентаеновая кислота обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя ядерный транскрипционный фактор NF- κ B и уменьшая продукцию TNF- α [120, 121]. Smith et al. показали, что назначение эйкозапентаеновой кислоты не оказывало влияния на базальный уровень синтеза белка в мышцах, но существенно повышало синтез протеинов в условиях гипераминоацидемии и гиперинсулинемии [122].

Урсоловая кислота, пентациклическое три-терпеновое соединение, содержится во многих продуктах растительного происхождения, употребляемых в пищу (например в кожуре яблок), и, по-видимому, является активным компонентом ряда народных противодиабетических травяных сборов [123]. Экспериментально показано, что урсоловая кислота вызывает увеличение мышечной массы у лабораторных животных, причем эффект зависит от присутствия инсулина и IGF-1 [124]. Предполагается, что урсоловая кислота ингибирует тирозиновую фосфатазу PTP1B, что препятствует инактивации рецепторов инсулина и IGF-1 и способствует разветвлению анаболического эффекта этих гормонов [125].

Предлагалось применять в качестве средства для борьбы с потерей мышечной массы аминокислоты с разветвленной цепью или их производные, в частности, метаболит лейцина β -гидрокси- β -метилбутират. Применение этого препарата у больных на ГД в течение 6 мес, однако, не привело к изменениям в составе тела, силе мышц, плотности костей, физической активности и качества жизни [6, 30].

В настоящее время на стадии клинических испытаний находятся ряд препаратов, снижающих уровень циркулирующего миостатина или подавляющих его активность. Полученные данные неоднозначны. Применение препарата растворимого ложного (decoy) рецептора активина ActRIIB (ACE-031) у здоровых женщин в постменопаузе привело к значимому росту мышечной массы (на 3–5% через 1–2 мес), но не к увеличению мышечной силы [126]. Попытка применения рекомбинантных антител к миостатину (MYO-029) у пациентов с различными типами мышечной дистрофии не дала клинического эффекта [127]. Также ведутся разработки препаратов рекомбинантного фоллистатина и его производных [41]. Целесообразность прямой коррекции уровня циркулирующего миостатина путем применения ингибиторов

или блокаторов рецептора миостатина у больных на ГД требует дополнительного исследования.

Перспективным и активно разрабатываемым направлением медикаментозной терапии является применение препаратов направленного митохондриального действия. Имеются сведения об эффективности в отношении коррекции саркопении одного из препаратов этой группы, ингибитора циклофилина Debio-025. Циклофилин D – фермент из группы изомераз, присутствующий в митохондриальном матриксе и регулирующий проницаемость внешней мембраны митохондрий [125]. В эксперименте показано, что Debio-025 уменьшает вызванное избытком кальция набухание митохондрий и митоптоз, а также снижает уровень креатинкиназы в крови. 6-недельное введение Debio-025 мышам привело к значимому увеличению их мышечной силы [128].

В эксперименте показана эффективность ингибитора гистоновых деацетилаз AR-42 в плане коррекции раковой кахексии [129]. Гистоновые деацетилазы, в особенности относящиеся к 1-му классу, играют ключевую роль в регуляции активности транскрипционных факторов FoxO и NFκB, определяющих экспрессию мышечспецифичных убиквитиновых E3-лигаз, атрогина-1 и MuRF-1 [130].

На сегодняшний день наилучшей стратегией профилактики и лечения саркопении у больных, получающих ЗПТ, представляется сочетание физических упражнений с адекватной нутриционной поддержкой [131]. При этом интенсификация питания сама по себе без сочетания с физическими нагрузками приводит к увеличению мышечной массы только у молодых людей с низкой коморбидностью, но малоэффективна у прочих пациентов [132]. Увеличение потребления пищи у больных с раковой кахексией вне сочетания с физическими упражнениями приводило к увеличению массы тела, но не массы мышц, и не оказывало влияния на показатели смертности, в то время как присоединение аэробных упражнений увеличивало продолжительность жизни этих пациентов [93].

Проведенный С. Beaudart et al. метаанализ 37 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных лечению саркопении у пожилых людей посредством физических упражнений в сочетании с различного рода нутриционной поддержкой, показал, что эффект физических нагрузок в виде увеличения массы скелетной мускулатуры был отмечен в 27 исследованиях из 34 (79%). Дополнительный эффект нутриентов в

этом отношении был зафиксирован только в 8 исследованиях (23,5%). Увеличение силы мышц под влиянием физических нагрузок продемонстрировано в 29 из 35 исследований (82,8%); диетическая супплементация усиливала этот эффект только в 8 случаях из 35 (22,8%). Наконец, увеличение мышечной работоспособности под влиянием физических упражнений было показано в 26 из 28 исследований (92,8%), в то время как диетическая поддержка оказала дополнительное положительное воздействие только в 4 случаях из 28 (14,3%) [133].

Показано, что при увеличении потребления белка с пищей активируется как синтез, так и деградация протеинов в организме. Важным моментом, однако, является то, что деградации при этом подвергаются преимущественно «старые» белки (например, гликозилированные, окисленные, нитрозилированные или КПГ-модифицированные) [132]. Таким образом, адекватное питание является безусловно необходимым элементом терапии, но центральное место в профилактике и лечении саркопении на сегодняшний день занимают физические нагрузки.

Эффект физических упражнений у больных на ГД в виде увеличения количества мышечных волокон и массы мышц был показан и подтвержден гистологически уже около двух десятилетий назад [134]. Физические упражнения способны противодействовать целому ряду этиологических факторов саркопении, в том числе воспалению активации УПС, ренин-ангиотензиновой системы, митохондриальной дисфункции. При физической нагрузке происходит стимуляция анаболических процессов в мышцах, снижается экспрессия миостатина и повышается экспрессия иризина [21]. К настоящему времени известно, что при физических нагрузках активируется целый ряд сигнальных путей в клетках (рисунок). Так, повышение внутриклеточного кальция активирует кальций/кальмодулинзависимую протеинкиназу II (CaMK II), механическое растяжение мышцы – митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK) и c-Jun-N-терминальную киназу (JNK), изменения соотношений NAD/NADH и АМФ/АТФ – сиртуины и АМФ-активируемую протеинкиназу (AMPK). В результате происходит стимуляция PPARα- и PGC1α-сигнальных путей, что приводит к индукции биогенеза митохондрий, увеличению утилизации жирных кислот и, в конечном итоге, гипертрофии и гиперплазии мышечной ткани [26, 125, 135]. В настоящее время существует представление о том, что факторы, стимулирующие рост

мышц, воздействуют через mTOR-сигнальный путь, в то время как развитие саркопении опосредовано другими сигнальными путями, в первую очередь NFκB и SMAD2/3-зависимыми [93]. Физические нагрузки оказывают влияние на оба процесса (см. рисунок).

Метаанализ 40 рандомизированных исследований, посвященных применению различных программ физических упражнений у пациентов на ГД (в 23 из них использовали аэробные или резистивные нагрузки непосредственно во время сеанса гемодиализа), продемонстрировал значимое увеличение силы мышц и дистанции, пройденной во время 6-минутного теста у этих пациентов. Экстраполяция полученных за 6-месячный период данных на последующие 3–4 года позволила предположить снижение риска смерти на 23% и снижение риска госпитализации на 8% [136].

Хорошо известно положительное влияние аэробных упражнений на кардиореспираторную систему [137, 138]. Однако анаболическим действием на мышцы в большей степени обладают

резистивные нагрузки. Инсулинорезистентность при диабете и метаболическом синдроме коррелирует с преобладанием «быстрых» мышечных волокон. Резистивные упражнения увеличивают количество «медленных» волокон, что способствует преодолению инсулинорезистентности [138]. Представляется целесообразным проводить резистивные упражнения непосредственно во время сеанса гемодиализа, когда скорость катаболизма в мышцах достигает пика. Существуют данные о том, что подобная схема приводит к увеличению силы и поперечного сечения мышц [139], а также повышению содержания в мышцах мРНК, IGF-1 и увеличению тощей массы тела [140]. Kirkman et al. в рандомизированном контролируемом исследовании показали, что применение интрадиализных резистивных упражнений приводит к достоверному увеличению объема и силы мышц даже без дополнительной нутритивной супплементации [141]. Важной особенностью этого исследования было постепенное возрастание нагрузок. Однако ряд других рандомизированных контро-

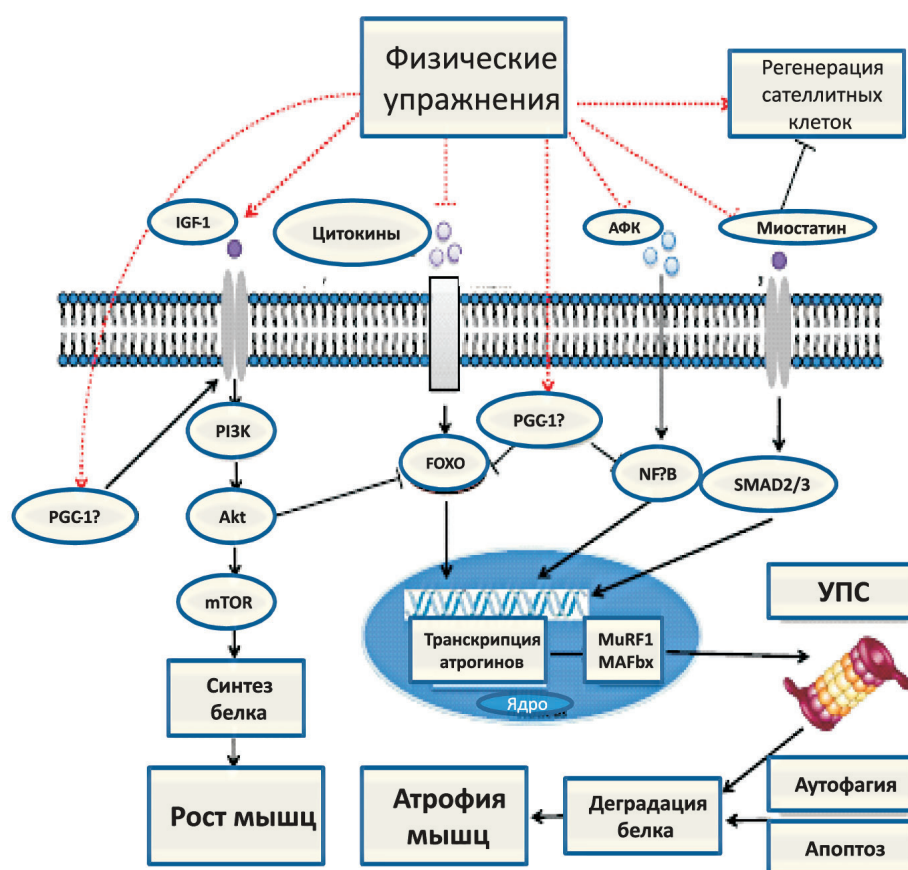


Рисунок. Сигнальные пути реализации эффекта физических упражнений (по T.S. Bowen et al., 2015).

АФК – активные формы кислорода; УПС – убикитин-протеасомная система; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; PGC-1α – коактиватор 1 альфа рецептора активатора пероксисом; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; FOXO – транскрипционный фактор семейства forkhead box класса O; NFκB – ядерный фактор транскрипции каппа-B; SMAD2/3 – транскрипционные модуляторы группы SMAD; Akt – протеинкиназа B; mTOR – протеинкиназная субъединица сигнальных комплексов mTORC1 и 2; MuRF1, MAFbx – убикитиновые E3-лигазы.

лируемых исследований по применению резистивных упражнений у больных на гемодиализе не дали однозначных результатов как в отношении размеров и массы мышц, так и в отношении мышечной силы [142, 143].

Таким образом, несмотря на то, что благоприятный эффект физических упражнений для пациентов, получающих заместительную почечную терапию, в настоящее время не подлежит сомнению, проблема выбора характера, интенсивности и регулярности физических нагрузок для этой категории пациентов требует дальнейшего изучения.

Заключение

Саркопения – синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры, имеет широкую распространенность у больных, получающих заместительную почечную терапию. Этиология саркопении у больных, получающих диализное лечение, является многофакторной. Вследствие этого выраженность саркопении может служить интегративным клиническим показателем состояния этих больных, отражающим интенсивность метаболического стресса, коморбидность и наличие осложнений. Саркопения ухудшает качество жизни, увеличивает вероятность госпитализации и является независимым предиктором смертности у больных, получающих заместительную почечную терапию, что обуславливает необходимость ее коррекции. Диагностические критерии саркопении у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, требуют дальнейшего уточнения. С учетом полиэтиологичности саркопении лечебные мероприятия, направленные на ее коррекцию, должны быть разнонаправленными, однако центральным звеном профилактики и лечения саркопении на сегодняшний день представляются физические нагрузки в сочетании с адекватной нутриционной поддержкой. В связи с этим оценка уровня физической активности и лечебная физкультура должны являться обязательной частью курации больных, получающих заместительную почечную терапию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Rosenberg IH. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(5Suppl):1231–1235
- Marcus RL, LaStayo PC, Ikizler TA et al. Low physical function in maintenance hemodialysis patients is independent of muscle mass and comorbidity. *J Ren Nutr* 2015; 25(4): 371–375. doi: 10.1053/j.jrn.2015.01.020
- Correa-de-Araujo R, Hadley E. Skeletal muscle function deficits: a new terminology to embrace the evolving concepts of sarcopenia and age-related muscle dysfunction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69(5): 591–594. doi: 10.1093/gerona/glt208
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39(4): 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034
- Evans WJ, Morley JE, Argiles J et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27(6): 793–799. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013
- Argiles JM, Campos N, Lopez-Pedrosa JM et al. Skeletal muscle regulates metabolism via interorgan crosstalk: roles in health and disease. *JAMDA* 2016; 17(9): 789–796. doi: 10.1016/j.jamda.2016.04.019
- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146–M156
- Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15(3):213–219. doi:10.1097/MCO.0b013e328352694f
- Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein energy-wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18(3): 254–262. doi:10.1097/MCO.0000000000000171
- Serratrice G, Toga M, Roux H et al. Neuropathies, myopathies and neuromyopathies in chronic uremic patients. *Presse Med* 1967; 75(37): 1835–1838
- Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(9): 1655–1665 doi: 10.1093/ndt/gft070
- Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B et al. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 90(1): 53–66. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.025
- Beaudart C, McCloskey E, Bruyere O et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatrics* 2016; 16(1):170. doi:10.1186/s12877-016-0349-4
- Dawson-Hughes B, Bishoff-Ferrari H. Considerations concerning the definition of sarcopenia. *Osteoporos Int* 2016; 27(11): 3139–3144. doi: 10.1007/s00198-016-3674-8
- Correa-de-Araujo R, Harris-Love MO, Milikovic I et al. The need for standardized assessment of muscle quality in Skeletal Muscle Function Deficit and other aging-related muscle dysfunctions: a symposium report. *Front Physiol* 2017; 8: 87. doi: 10.3389/fphys.2017.00087
- Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F et al. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(7): 1070–1077. doi: 10.1093/ndt/gfv122
- Ren H, Gong D, Jia F et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Renal Failure* 2016; 38(3): 364–371. doi: 10.3109/0886022X.2015.1132173
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49(2): M85–M94
- Peterson MJ, Thompson DK, Pieper CF et al. A novel analytic technique to measure associations between circulating biomarkers and physical performance across the adult life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71(2): 196–202. doi: 10.1093/gerona/glv007
- Curcio F, Ferro G, Basile C et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. *Exp Gerontol* 2016; 85: 1–8. doi: 10.1016/j.exger.2016.09.007
- Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.024

23. Oksa H, Pasternack A, Pasanen M. Serum urea-creatinine ratio as a prognostic index in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1987; 27(3):125-130
24. Tufan F, Yildiz A, Dogan I et al. Urea to creatinin ratio: a forgotten marker of poor nutritional state in patients undergoing hemodialysis treatment. *Aging Male* 2015; 18(1): 49-53. doi: 10.3109/13685538.2014.908281
25. Greenhall GHB, Davenport A. Screening for muscle loss in patients established on peritoneal dialysis using bioimpedance. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(1): 70-75. doi: 10.1038/ejcn.2016.202
26. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6(4): 197-207. doi: 10.1002/jcsm.12034
27. Kooman JP, Broers NJ, Usvyat L et al. Out of control: accelerated aging in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(1): 48-54. doi: 10.1093/ndt/gfs451
28. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and physical inactivity in patients with chronic kidney disease. *Nephrourol Mon* 2016; 8(3):e37443. doi: 10.5812/numonthly.37443
29. Kim JK, Choi SR, Choi MJ et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* 2014; 33(1): 64-68. doi: 10.1016/j.clnu.2013.04.002
30. Fitschen PJ, Biruete A, Jeong J, Wilund KR. Efficacy of beta-hydroxy-betamethylbutyrate supplementation in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2016; doi: 10.1111/hdi.12440
31. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(10): 1720-1728. doi: 10.2215/CJN.10261013
32. Yamada S, Tsuruya K, Yoshida H et al. Factors associated with the serum myostatin level in patients undergoing peritoneal dialysis: potential effects of skeletal muscle mass and vitamin D receptor activator use. *Calcif Tissue Int* 2016; 99(1): 13-22. doi: 10.1007/s00223-016-0118-6
33. Jamal SA, Leiter RE, Jassal V et al. Impaired muscle strength is associated with fractures in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2006; 17(9): 1390-1397. doi:10.1007/s00198-006-0133-y
34. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Resistance exercise: an effective strategy to reverse muscle wasting in hemodialysis patients? *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5(3): 177-180. doi: 10.1007/s13539-014-0160-z
35. Avin KG, Moorthi RN. Bone is not alone: the effects of skeletal muscle dysfunction in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2015; 13(3): 173-179. doi: 10.1007/s11914-015-0261-4
36. Shefer G, Van de Mark DP, Richardson JB, Yablonka-Reuveni Z. Satellite-cell pool size does matter: defining the myogenic potency of aging skeletal muscle. *Dev Biol* 2006; 294(1): 50-66. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.02.022
37. Motohashi N, Asakura A. Muscle satellite cell heterogeneity and self-renewal. *Front Cell Dev Biol* 2014; 2:1. doi: 10.3389/fcell.2014.00001
38. Wang XH, Du J, Klein JD et al. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int* 2009; 76(7): 751-759. doi: 10.1038/ki.2009.260
39. Rubattu S, Mennuni S, Testa M et al. Pathogenesis of chronic cardiorenal syndrome: is there a role for oxidative stress? *Int J Mol Sci* 2013; 14(11): 23011-23032. doi: 10.3390/ijms141123011
40. Burks TN, Andres-Mateos E, Marx R et al. Losartan restores skeletal muscle remodeling and protects against disuse atrophy in sarcopenia. *Sci Transl Med* 2011; 3(82): 82ra37. doi: 10.1126/scitranslmed.3002227
41. Reginster JY, Beaudart C, Buckinx F, Bruyere O. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(1): 31-36. doi: 10.1097/MCO.0000000000000230
42. Girgis CM. Therapies for musculoskeletal disease: can we treat two birds with one stone? *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12(2): 142-153. doi: 10.1007/s11914-014-0204-5
43. Pedersen BK, Steenberg A, Fisher C et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24(2-3): 113-119
44. Tagliaferri C, Wittrant Y, Davicco M-J et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev* 2015; 21: 55-70. doi: 10.1016/j.arr.2015.03.002
45. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T et al. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 2013; 75(2): 175-180. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.03.016
46. Vogt BP, Borges MC, Goes CR, Caramori JC. Handgrip strength is an independent predictor of all-cause mortality in maintenance dialysis patients. *Clin Nutr* 2016; 35(6): 1429-1433. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.020
47. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 2001; 33(1):19-24
48. Girgis CM, Baldock PA, Downes M. Vitamin D, muscle and bone: integrating effects in development, aging and injury. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 410: 3-10. doi: 10.1016/j.mce.2015.03.020
49. Kim J, Lee Y, Kye S et al. Association of serum vitamin D with osteosarcopenic obesity: Korea National Health and Nutrition Survey 2008-2010. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jcsm.12154
50. Garcia LA, King KK, Ferrini MG et al. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology* 2011; 152(8): 2976-2986. doi: 10.1210/en.2011-0159
51. Buehring B, Binkley N. Myostatin – the holy grail for muscle, bone and fat? *Curr Osteoporos Res* 2013; 11(4): 407-414. doi: 10.1007/s11914-013-0160-5
52. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw H. Adipokines is a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305(12): F1629-F1636. doi: 10.1152/ajprenal.00263.2013
53. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:421-435. doi: 10.2147/DMSO.S45183
54. Lee D, Shook RP, Drenowatz C, Blair SN. Physical activity and sarcopenic obesity: definition, assessment, prevalence and mechanism. *Future Sci OA* 2016; 2(3): FSO127. doi: 10.4155/fsoa-2016-0028
55. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287(4): C834-C843. doi: 10.1152/ajpcell.00579.2003
56. Enoki Y, Watanabe H, Arake R et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1. *Sci Rep* 2016; 6:32084. doi: 10.1038/srep32084
57. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2): 295-302
58. Mitch WE, Price SR. Mechanisms activated by kidney disease and the loss of muscle mass. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(6): 1337-1342. doi: 10.1053/ajkd.2001.29249
59. Du J, Wang H, Miereles C et al. Activation of caspase-3 is an initial step triggered accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. *J Clin Invest* 2004; 113(1):115-123. doi: 10.1172/JCI200418330
60. Boivin MA, Battah SI, Dominic EA et al. Activation of caspase-3 in the skeletal muscle during hemodialysis. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(10): 903-910. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02347.x
61. Sallée M, Dou L, Cerini C et al. The aryl hydrocarbon receptor-activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Toxins* 2014; 6(3): 934-949. doi:10.3390/toxins6030934
62. Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(1): E107-E116

63. Nitta K, Tsuchiya K. Recent advances in the pathophysiology and management of protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Ren Replacement Ther* 2016; 2(4). doi: 10.1186/s41100-016-0015-5
64. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron* 1992; 61(4): 377-382
65. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 311(6): F1087-F1108. doi: 10.1152/ajprenal.00340.2016
66. Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM et al. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71(2): 146-52. doi: 10.1038/sj.ki.5001984
67. Rabkin R, Sun DF, Chen Y et al. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling. *Pediatr Nephrol* 2005; 20(3): 313-318. doi: 10.1007/s00467-004-1713-8
68. Pupim LB, Flakoll PJ, Majchrzak KM et al. Increased muscle protein breakdown in chronic hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1857-65. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00605.x
69. Wang XH, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology* 2006; 147(9): 4160-4168. doi: 10.1210/en.2006-0251
70. Chien YH, Han DS, Hwu WL et al. Myostatin and insulin-like growth factor 1: potential therapeutic biomarkers for pompe disease. *PLoS One* 2013; 8(8): e71900. doi: 10.1371/journal.pone.0071900
71. Amthor H, Macharia R, Navarrete R et al. Lack of myostatin results in excessive muscle growth but impaired force generation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(6): 1835-1840. doi: 10.1073/pnas.0604893104
72. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart: local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300(6): H1973-H1982. doi: 10.1152/ajpheart.00200.2011
73. Zhang L, Rajan V, Lin E et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J* 2011; 25(5): 1653-1663. doi: 10.1096/fj.10-176917
74. Yano S, Nagai A, Isomura M et al. Relationship between blood myostatin levels and kidney function: Shimane CoHRE study. *PLoS One* 2015; 10(10): e0141035. doi: 10.1371/journal.pone.0141035
75. Han DS, Chen YM, Lin SY et al. Serum myostatin levels and grip strength in normal subjects and patients on maintenance hemodialysis. *Clin Endocrinol* 2011; 75(6): 857-863. doi: 10.1111/1365-2265.2011.04120.x
76. Lee SJ. Quadrupling muscle mass in mice by targeting TGF-beta signaling pathways. *PLoS One* 2007; 2(8): e789. doi: 10.1371/journal.pone.0000789
77. Wen MS, Wang CY, Lin SL et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8(5): e64025. doi: 10.1371/journal.pone.0064025
78. Chang JS, Kim TH, Nguyen TT et al. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: a cross-sectional community-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/ggi.13030
79. Ebert T, Focke D, Petroff D et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(4): 501-506. doi: 10.1530/EJE-13-1053
80. Lee MJ, Lee SA, Nam BY et al. Irisin, a novel myokine is an independent predictor for sarcopenia and carotid atherosclerosis in dialysis patients. *Atherosclerosis* 2015; 242(2): 476-482. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.002
81. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1): 184-190. doi: 10.1093/ndt/gfq397
82. Granata S, Zaza G, Simone S et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics* 2009; 10: 388. doi: 10.1186/1471-2164-10-388
83. Rai DS, Boivin MA, Dominic EA et al. Haemodialysis induces mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(12): 971-977. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01886.x
84. Adey D, Kumar R, McCarthy JT et al. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(2): E219-E225
85. Gamboa JL, Billings FT, Bojanowski MT et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Physiol Rep* 2016; 4(9): e12780. doi: 10.14814/phy2.12780
86. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuromuscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 208. doi: 10.3389/fnagi.2014.00208
87. Stout JR, Fragala MS, Hoffman JR et al. C-terminal agrin fragment is inversely related to neuromuscular fatigue in older man. *Muscle Nerve* 2015; 51(1): 132-133. doi: 10.1002/mus.24443
88. Sanguinetti R, Puddu A, Mach F et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm* 2014; 975872. doi: 10.1155/2014/975872
89. Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T et al. Active vitamin D possesses beneficial effect on the interaction between muscle and bone. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450(1): 482-487. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.05.145
90. Brunjes DL, Kennel PJ, Christian Schulze P. Exercise capacity, physical activity, and morbidity. *Heart Fail Rev* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s10741-016-9592-1
91. Begini P, Gigante E, Antonelli G et al. Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. *Ann Hepatol* 2017; 16(1): 107-114. doi: 10.5604/16652681.1226821
92. Harada K, Suzuki S, Ishii H et al. Impact of skeletal muscle mass on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.01.003
93. Crawford J. Clinical results in cachexia therapeutics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19(3): 199-204. doi: 10.1097/MCO.0000000000000274
94. O'Brien FJ, Fong KD, Sirich TL, Meyer TW. More dialysis has not proven much better. *Semin Dial* 2016; 29(6): 481-490. doi: 10.1111/sdi.12533
95. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363(24): 2287-300. doi: 10.1056/NEJMoa1001593
96. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Голубев РВ и др. Кардиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Нефрология* 2012; 16(2): 69-78 [Smirnov AV, Nesterova OB, Golubev RV i dr. Kardioprotektivnye efekty suktcinatsoderzhashchego dializiruushchego rastvora. *Nephrology* 2012; 16(2): 69-78]
97. Смирнов АВ, Нестерова ОБ, Суглобова ЕД и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности с использованием хронического гемодиализа и ацидосукцината. *Тер Арх* 2013; 85(1): 69-75 [Smirnov AV, Nesterova OB, Suglobova ED i dr. Kliniko-laboratornaia ocenka effektivnosti lecheniia bolnyh s terminalnoi stadiie pochechnoi nedostatochnosti s ispolzovaniem khronicheskogo gemodializa i atcidosuktcinata. *Ter Arkh* 2013; 85(1): 69-75]
98. Смирнов АВ, Васильева ИА, Нестерова ОБ и др. Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора. *Тер Арх* 2014; 86(6): 11-17 [Smirnov AV, Vasilyeva IA, Nesterova OB i dr. Kachestvo zhizni i kognitivnye funktsii u patien-tov s terminalnoi stadiie pochechnoi nedostatochnosti, poluchaiushchikh gemodializ s ispol'zovaniem suktcinatsoderzhashchego dializiruushchego rastvora. *Ter Arkh* 2014; 86(6): 11-17]
99. Смирнов АВ, Голубев РВ, Васильев АН и др. Гемодинамические эффекты содержащего сукцинат диализирующего раствора. *Тер Арх* 2015; 87(6): 56-61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61 [Smirnov AV, Golubev RV, Vasilyev AN i dr. Geminamicheskie e'ffekty soderzhashchego suktcinat

- dializiruishchego rastvora. Ter Arkh 2015; 87(6): 56-61. doi: 10.17116/terarkh201587656-61]
100. Wallimann T, Riek U, Möddel M. Intradialytic creatin supplementation: a scientific rationale for improving the health and quality of life of dialysis patients. *Med Hypotheses* 2017; 99: 1-14. doi: 10.1016/j.mehy.2016.12.002
 101. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* 2011; 40(5): 1271-1296. doi: 10.1007/s00726-011-0877-3
 102. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J Int Soc Sports Nutr* 2012; 9(1): 33. doi: 10.1186/1550-2783-9-33
 103. Taes YE, Delanghe JR, De Bacquer D et al. Creatine supplementation does not decrease total plasma homocysteine in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(6): 2422-2428. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.66019.x
 104. Lamon S, Zacharewicz E, Arentson-Lantz E et al. Erythropoietin does not enhance skeletal muscle protein synthesis following exercise in young and older adults. *Front Physiol* 2016; 7: 292. doi: 10.3389/fphys.2016.00292
 105. de Cavanagh EM, Piotrkowski B, Basso N et al. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats. *FASEB J* 2003; 17(9): 1096-1098. doi: 10.1096/fj.02-0063fje
 106. Maggio M, Ceda GP, Lauretani F et al. Relation of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment to insulin-like growth factor-1 serum levels in subjects. *Am J Cardiol* 2006; 97(10): 1525-1529. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.089
 107. Onder G, Penninx BWJH, Balkrishnan et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002; 359(9310): 926-930
 108. KDIGO CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-S130. doi: 10.1038/ki.2009.188
 109. Collamati A, Marzetti E, Calvani R et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(7): 615-624. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004
 110. Taskapan H, Baysal O, Karahan D et al. Vitamin D and muscle strength, functional ability and balance in peritoneal dialysis patients with vitamin D deficiency. *Clin Nephrol* 2011; 76(2): 110-116
 111. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK et al. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8): 2307-2314. doi: 10.1681/ASN.2006010034
 112. Boccanfuso JA, Hutton M, McAllister B. The effects of megestrol acetate on nutritional parameters in a dialysis population. *J Ren Nutr* 2000; 10(1): 36-43. doi: 10.1053/JREN01000036
 113. Hansen TB, Gram J, Jensen PB et al. Influence of growth hormone on whole body and regional soft tissue composition in adult patients on hemodialysis. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Nephrol* 2000; 53(2): 99-107
 114. Feldt-Rasmussen B, Lange M, Sulowicz W et al. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomised trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(7): 2161-2171. doi: 10.1681/ASN.2006111207
 115. Moledina DG, Wilson FP. Pharmacologic treatment of common symptoms in dialysis patients: a narrative review. *Semin Dial* 2015; 28(4): 377-383. doi: 10.1111/sdi.12378
 116. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging: diagnosis, mechanisms and therapeutic options. *Gerontology* 2014; 60(4): 294-305. doi: 10.1159/000356760
 117. Haruta I, Fuku Y, Kinoshita K et al. One-year intranasal application of growth hormone releasing peptide-2 improves body weight and hypoglycemia in a severely emaciated anorexia nervosa patient. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6(3): 237-241. doi: 10.1002/jcsm.12028
 118. Ashby DR, Ford HE, Winne KJ et al. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int* 2009; 76(2): 199-206. doi: 10.1038/ki.2009.114
 119. Zhang YM, Zhuo L, Hu J et al. Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail* 2016; 38(10): 1654-1658. doi: 10.1080/0886022X.2016.1229967
 120. Babcock TA, Helton WS, Espat NJ. Eicosapentaenoic acid (EPA): an anti-inflammatory ω -3 fat with potential clinical application. *Nutrition* 2000; 16(11-12): 1116-1118
 121. Magee P, Pearson S, Allen J. The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA), prevents the damaging effects of tumor necrosis factor (TNF)- α during murine skeletal muscle cell differentiation. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 24. doi: 10.1186/1476-511X-7-24
 122. Smith GI, Atherton P, Reeds DN et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 402-412. doi: 10.3945/ajcn.110.005611
 123. Wang ZH, Hsu CC, Huang CN, Yin MC. Antiglycative effects of oleoic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice. *Eur J Pharm* 2010; 628(1-3): 255-260. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.11.019
 124. Kunkel SD, Suneja M, Ebert SM et al. mPNA expression signatures of human skeletal muscle atrophy identify a natural compound that increases muscle mass. *Cell Metab* 2011; 13(6): 627-638. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.020
 125. Sakuma K, Yamaguchi A. Novel intriguing strategies attenuating to sarcopenia. *J Aging Res* 2012; doi: 10.1155/2012/251217
 126. Attie KM, Borgstein NG, Yang Y et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. *Muscle Nerve* 2013; 47(3): 416-423. doi: 10.1002/mus.23539
 127. Krivickas LS, Walsh R, Amato AA. Single muscle fiber contractile properties in adults with muscular dystrophy treated with MYO-029. *Muscle Nerve* 2009; 39(1): 3-9. doi: 10.1002/mus.21200
 128. Wissing ER, Millay DP, Vuagniaux G, Molkentin JD. Debio-025 is more effective than prednisone in reducing muscular pathology in *mdx* mice. *Neuromuscul Disord* 2010; 20(11): 753-760. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.016
 129. Tseng YC, Kulp SK, Lai IL et al. Preclinical investigation of the novel histone deacetylase inhibitor AR-42 in the treatment of cancer-induced cachexia. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(12): djv274. doi: 10.1093/jnci/djv274
 130. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease state. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(7): 1807-1819. doi: 10.1681/ASN.2006010083
 131. Yu SCY, Khaw KSF, Jadcak AD, Visvanathan R. Clinical screening tools for sarcopenia and its management. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2016; doi: 10.1155/2016/5978523
 132. Franch HA. Nutrition and muscle catabolism in maintenance hemodialysis: does feeding make muscle cells selective self-eaters? *J Ren Nutr* 2009; 19(1): 86-90. doi: 10.1053/j.jrn.2008.10.009
 133. Beaudart C, Dawson A, Shaw SC et al. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int* 2017; [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00198-017-3980-9
 134. Kouidi E, Albani M, Natsis K et al. The effects of exercise training on muscle atrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(3): 685-699
 135. Baskin KK, Winders BR, Olson EN. Muscle as a «Mediator» of systemic metabolism. *Cell Metab* 2015; 21(2): 237-248. doi: 10.1016/j.cmet.2014.12.021
 136. Manfredini F, Mallamaci F, D'Arrigo G et al. Exercise in patients on dialysis: a multicenter, randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2016; [Epub ahead of print]. doi: 10.1681/ASN.2016030378
 137. Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E et al. Exercise

training in patient with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 2002; 34(1): 40-45

138. Chen C-T, Lin S-H, Chen J-S, Hsu Y-J. Muscle wasting in hemodialysis patients: new therapeutic strategies for resolving an old problem. *Sci World J* 2013;643954; doi: 10.1155/2013/643954

139. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(1): 126-134. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.008

140. Kopple JD, Wang H, Casaburi R et al. Exercise in maintenance hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2975-2986. doi: 10.1681/ASN.2006070794

141. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA et al. Anabolic exercise in hemodialysis patients: a randomized controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5(3): 199-207. doi: 10.1007/s13539-014-0140-3

142. Cheema B, Abas H, Smith B et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized, controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(5): 1594-1601. doi: 10.1681/ASN.2006121329

143. Dong J, Sundell MB, Pupim LB et al. The effect of resistance exercise to augment long-term benefits of intradialytic oral nutritional supplementation in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2011; 21(2): 149-159. doi: 10.1053/j.jrn.2010.03.004

Сведения об авторах:

Голубев Роман Владимирович, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности, зав. лабораторией. Тел.: (812) 338-69-14; E-mail: romvladgol@gmail.com
Roman V. Golubev, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency, head. Phone: (812) 338-69-14; E-mail: romvladgol@gmail.com

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Коростелева Наталья Юрьевна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности. Тел.: (812) 338-69-14

Natalya Yu. Korosteleva, MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency. Phone: (812) 338-69-14

Проф. Румянцев Александр Шаликович
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru
Prof. Alexandr Sh. Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University Department of propedeutic of internal diseases. Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 04.02.17 г.
Принята в печать: 06.06.17 г.

© Л.В.Егшатын, Н.Г.Мокрышева, 2017
УДК 616.61-036.12-06 : 616.71-003.84-007.41.001.33
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39

Л.В. Егшатын^{1,2}, Н.Г. Мокрышева¹

ЭКТОПИЧЕСКАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. ЧАСТЬ 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

¹ Центр патологии околощитовидных желез Эндокринологического научного центра МЗ РФ, ² кафедра эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Россия

L.V. Egshatyan^{1,2}, N.G. Mokrysheva¹

ECTOPIC CALCIFICATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. PART 1. CLASSIFICATION AND PATHOGENESIS

¹ Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, Department «pathology of the parathyroid glands», ² Chair of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russia

РЕФЕРАТ

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с хронической болезнью почек. Прогностическим предиктором этих осложнений является эктопическая/сосудистая кальцификация. Кальцификация мягких тканей и сосудов при уремии является результатом минеральных и костных нарушений; терапии, направленной на их коррекцию; трансдифференцировки сосудистых гладкомышечных клеток. В статье представлен обзор литературы, обобщающий данные о механизмах развития и патогенез эктопической кальцификации при хронической болезни почек.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, эктопическая кальцификация, сосудистая кальцификация, кальцифицирующая уремическая артериопатия, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

Cardio-vascular diseases are the main cause of death in patients with chronic kidney disease. Prognostic predictor of these complications is ectopic/vascular calcification. Calcification of soft tissues and vessels in uremia is the result of mineral and bone disorders; therapy for its correction; transdifferentiation of vascular smooth muscle cells. This article presents the literature review which summarizes data of mechanisms and pathogenesis of ectopic calcification in chronic kidney disease.

Key words: secondary hyperparathyroidism, ectopic calcification, vascular calcification, calcific uremic arteriopathy, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) на сегодняшний день рассматривается как общемедицинская, а не сугубо нефрологическая проблема. Уже на начальных стадиях ХБП возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений по сравнению с общепопуляционным уровнем. При ХБП к традиционным факторам риска ССЗ присоединяются дополнительные – нарушения фосфорно-кальциевого обмена, метаболизма костной ткани, эктопическая кальцификация, анемия и т.д. Существование сосудистых факторов риска ССЗ и костных нару-

шений представляет двойную угрозу для качества и продолжительности жизни пациентов с ХБП. Подтверждена обратная корреляция между кальцификацией сосудов и минеральной плотностью костей в общей популяции [1] и при ХБП [2].

На сегодняшний день объем исследований, касающихся эктопической кальцификации, лавинообразно увеличивается, что обусловлено как совершенствованием методов выявления кальциноза, так и резким прогрессированием его распространенности в связи с пандемией хронических неинфекционных болезней, в том числе ХБП [3].

Признаки кальцификации были найдены при исследовании «ледяного человека», жившего 5000 лет назад [4], а работы по изучению кальциевых депозитов в атеросклеротических бляшках проводились еще более 100 лет назад Buerger

Егшатын Л.В. 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Центр патологии околощитовидных желез. Тел.: +7-926-860-79-55, E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru.

(1908 г.) [5]. Связь между кальцификацией сосудов и поражением почек описал Virchow в 1855 г., а в 1979 г. Alfrey [6] показал ее высокую распространенность у пациентов с ХБП.

Большой интерес к этой проблеме связан также с появлением данных, доказывающих роль атеросклероза и артериосклероза в повышении ССЗ; с выявлением остеобласт-подобных клеток, стимулирующих кальцификацию сосудов; с признанием связи между ХБП, костной патологией и эктопической кальцификацией; с пониманием того, что терапия, направленная на коррекцию фосфорно-кальциевого обмена, влияет на эктопическую кальцификацию.

С позиции сосудистой биологии кальцификация является следствием трансдифференцировки сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК). При этом выделяют две формы эктопической кальцификации: дистрофическая («оссификации» сосудистых структур), наблюдаемая в поврежденных тканях, и метастатическая, связанная с системным нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Эти формы отражают различия между сосудистой кальцификацией (активный процесс) и петрификацией (пассивный процесс), которые были описаны Virchow [7]. Показателем активного процесса является наличие в кальцинированных участках сосудов, пораженных атеросклерозом, матриксных пузырьков [8], которые в костной ткани участвуют в образовании первых кристаллов гидроксиапатита [9], также наличие мультипотентных артериальных клеток, которые участвуют в процессе кальцификации [10].

По литературным данным, у пациентов с ХБП кальцификация сосудов начинается на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции. Распространенность кальцификации на додиализных стадиях достигает 80% [11], а при инциации диализа – 100% [12].

Многофакторный анализ [13] гемодиализных (ГД) пациентов продемонстрировал, что скорость кальцификации положительно коррелирует с возрастом, приемом кальцийсодержащих препаратов и отрицательно с размером остеобластической поверхности костной ткани. Гистоморфометрия костной ткани показала, что сосудистая кальцификация ассоциирована не только с высокообменной, но и низкообменной остеодистрофией (адинамическая костная болезнь). Однако следует отметить, что, несмотря на одинаковые факторы риска, не все пациенты с ХБП имеют эктопическую кальцификацию [14].

Типы (номенклатура) кальцификации

Создание общей номенклатуры кальцификации имеет большое значение для правильного планирования исследований и интерпретации их результатов. Учитывая, что молекулярно-опосредованная патогенетическая номенклатура на сегодняшний день невозможна, мировое научное сообщество пользуется описательной номенклатурой (рис. 1) [15].

Различают два типа ремоделирования артерий – атеросклеротический и артериолосклеротический, следовательно, кальцификация интимы и меди. Интимальная или атеросклеротическая кальцификация развивается только в атеросклеротической бляшке, а кальцификация меди (отложение кальция в средний слой сосудистой стенки – артериосклероз) формируется в качестве компонента атеромы, а также при её отсутствии.

Первый тип кальцификации – кальцификация интимы сосудов характеризуется гибелью клеток, наличием гиперлипидемии и локального воспаления [16]. Интимальная кальцификация «является местом встречи биологии костей с хроническим воспалением в бляшках» [16] и «активным и регулируемым процессом, сходным с формированием костей» [17], который также может быть обнаружен в сердечных клапанах.

Второй тип кальцификации – [склероз Монкеберга (Monckeberg)] характеризуется скрытыми метаболически-

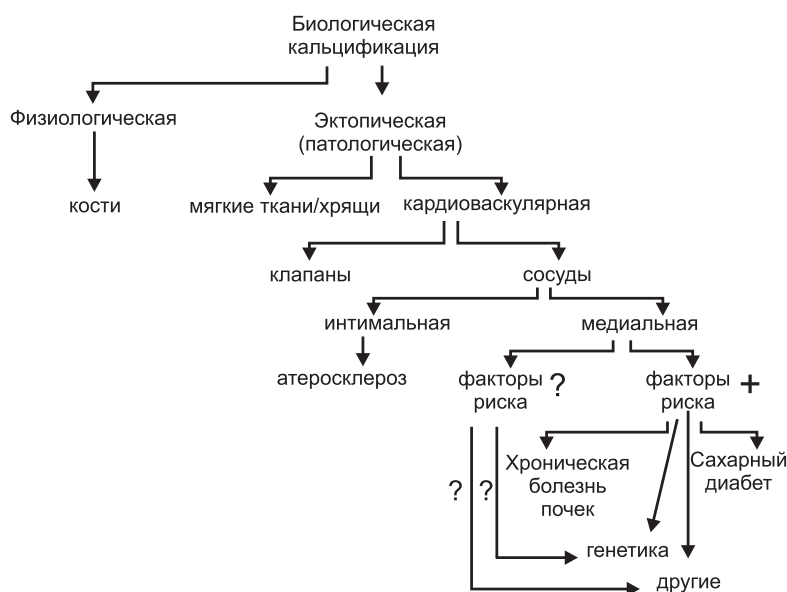


Рис. 1. Упрощенная номенклатура кальцификации. Адаптировано по P. Lanzer [15].

ми и электролитными нарушениями (сахарный диабет, ХБП, прием варфарина, гипервитаминоз D, дефицит витамина K, возраст, ревматоидный артрит, остеопороз, менопауза и др.) [15]. При артериосклерозе Монкеберга преобладают процессы дегенерации и склерозирования сосудистой стенки, в которой накапливаются соли кальция, в то время как при атеросклерозе – холестерин.

Учитывая, что у одного пациента могут одновременно присутствовать несколько факторов, влияющих на ремоделирование артерий и отсутствие возможности неинвазивной дифференцировки (кроме гистологических методов), разделение на типы кальцификации сосудов является условным. Атеросклерозом чаще поражаются коронарные и сонные артерии, медиакальциозом – висцеральные артерии брюшной полости, нижних конечностей, для аорты характерна кальцификация как интимы, так и меди [16]. Все так называемые «кальцинаты» сосудов характеризуются сходным минеральным составом (до 90% апатита). Карбонатсодержащий гидроксилпатит является типичным биогенным минералом, тесно связанным пространственно, генетически структурно и морфологически с протеинами, липидами и полисахаридами тканей организма. Считается, что процессы кальцификации интимы и энхондрального окостенения схожи, а меди – напоминают внутримембранный остеогенез [18].

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) при хронической болезни почек

Неблагоприятными прогностическими факторами прогрессирования внескелетной кальцификации считают гиперкальциемию и гиперфосфатемию с соответствующим увеличением фосфорно-кальциевого произведения. Эти нарушения часто наблюдаются при тяжелом ВГПТ, также назначении больших доз кальция-содержащих фосфатбиндеров, активных метаболитов или аналогов витамина D с целью коррекции ВГПТ.

Роль уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), как предиктора медиальной кальцификации, до конца не определена. При обследовании 197 гемодиализных пациентов G. Соеп и соавт. выявили, что более высокие показатели иПТГ ассоциировались с более выраженным проявлением кальцификации коронарных артерий, а низкие показатели иПТГ никак не ассоциировались с выраженностью коронарной кальцификации [19]. В отличие от этого другие исследования продемонстрировали, что ПТГ не влияет на развитие кальцификации, а ингибирование рецептора ПТГ в СГМК ослабляет защитные эффекты ПТГ на кальцификацию. Выяв-

но также, что ПТГ имеет синергетический эффект на кальцификацию с фосфатом [20].

Одним из тяжелых проявлений ВГПТ является кальцифицирующая уремическая артериолопатия, которая проявляется системной кальцификацией кожных артериол, приводящей к ишемии и подкожному некрозу тканей [21].

Несмотря на то, что минеральные нарушения при ВГПТ способствуют трансформации гладкомышечных сосудистых клеток в остеобластоподобные клетки, включающиеся в процессы кальцификации сосудов, связать эктопическую кальцификацию только с ВГПТ неправильно. Скорее всего, эта роль принадлежит ключевым матриксным белкам и факторам, моделирующим кальцификацию, остеобласт-подобным клеткам и т.д.

Кальцифицирующая уремическая артериолопатия (КУА)

Термин «кальцифилаксия» введен в 1962 г. Selye. С 1960-х годов появились данные об ишемическом некрозе периферических тканей, сосудистой кальцификации и кожных изъязвлениях у диализных пациентов и пациентов после трансплантации почек [21]. Синдром напоминал модель, описанную Selye и был назван уремической кальцифилаксией. Гистопатологической особенностью уремической кальцифилаксии является сосудистая кальцификация, которая отсутствовала в модели Selye. В 1998 г. было рекомендовано данный синдром переименовать в КУА [22] и исключить из синдрома повреждения кожи, вызванного системным васкулитом или гиперкоагуляцией без сосудистой кальцификации [23]. КУА распространяется также на внутренние органы: легкие, миокард и кишечник. В журнале «Нефрология и диализ» нами описано собственное наблюдение и комплексный подход к лечению КУА у пациентки с терминальной ХБП, тяжелым течением вторичного гиперпаратиреоза, высокой степенью коморбидности, находящейся на лечении программным гемодиализом. На фоне многокомпонентной терапии и комплексного подхода к проблеме нами был получен положительный эффект [24].

Матриксные белки и факторы, модулирующие эктопическую кальцификацию

Остеобласты костной ткани, СГМК, адипоциты, фибробласты и хондроциты происходят из общих мезенхимальных предшественников, тогда как остеокласты, моноциты и макрофаги – из гемопоэтических предшественников, что объясняет единые механизмы их развития и регуляции [25]. Костный матрикс, образованный остеобластами, состоит из коллагена I типа, большого количества

Таблица

**Прокальцифицирующие и
антикальцифицирующие факторы**

Прокальцифицирующие факторы	Антикальцифицирующие факторы
Фосфат	Пирофосфат
Щелочная фосфатаза	BMP-7
BMP-2, 4	Fetuin-A
Cbfa1/Runx2	FGF-23/Klotho
Msx2	OPN
Sox9	MGP
RANKL	Магний
Провоспалительные факторы	Витамин К
Варфарин	ЛПВП
ЛПНП	Эстрогены
Кальций	Адипонектин
Уремические токсины	Инсулиноподобный фактор роста-1
Дефицит витамина D	
Лептин	

неколлагеновых белков и веществ, проникающих в него из крови. В эксперименте показано, что неколлагеновые белки костной ткани присутствуют в интима артерий и клапане аорты, где они синтезируются сосудистыми клетками и регулируют оссификацию [16]. В сосудистой стенке выделены клетки, способные трансформироваться в остеобластоподобные с формированием костного матрикса и его минерализацией. Среди них рассматривают перипиты; субпопуляцию гладкомышечных клеток меди; адвентициальные фибробласты; циркулирующие мезенхимальные предшественники остеобластов, мигрирующие в очаг поражения по системе новообразованных сосудов в результате ангиогенеза [26]. Важную роль в ремоделировании костной и сосудистой ткани играют прокальцифицирующие и антикальцифицирующие факторы [27]. К ним относятся липиды, неорганический фосфат и пирофосфат (Pi/PPi), сигнальные пути Wnt, специфические транскрипционные факторы (Cbfa1/Runx2, Msx2, Sox9), система RANK/RANKL/OPG, фактор роста фибробластов-23 (FGF-23)/белок Klotho, неколлагеновые белки (морфогенетические белки BMP-2,4,7), остеопонтин (OPN), матриксный Gla протеин (MGP), остеокальцин (OC), остеоонектин (ON), Fetuin-A) и т.д. (таблица).

Несмотря на наличие множества факторов, участвующих в кальцификации костной и сосудистой ткани, экспериментально выявлены только три модели, приводящие к остеопорозу и кальцификации меди: отсутствие гена OPG [28], гена Klotho [29] и MGP [30].

Атеросклероз

Выявлено, что мутация гена белка рецепторов и окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) приводят к остеопорозу и кальцификации сосудов. Это происходит в результате остеобластной дифференцировки сосудистых клеток и обратного эффекта на преостеобласты костной ткани. Обнаруживаемая в очагах хронического воспаления эктопическая кальцификация, вероятно, является барьером, ограничивающим распространение провоспалительных стимулов, в частности окисленных липидов. В костной же ткани в очагах хронического воспаления цитокины стимулируют формирование, пролиферацию и резорбтивную активность остеокластов, приводя к усиленной костной резорбции и развитию остеопороза [31].

Атеросклеротическое поражение сосудов при уремии развивается чаще и раньше, чем в общей популяции [32]. В последние годы получены данные о том, что классические факторы развития

атеросклероза (артериальная гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, пол, курение, наследственность) при уремии не столь значимы [33], и ведущая роль принадлежит уремическим токсинам. Среди них наиболее «атерогенным» считают конечные продукты гликирования, окислительный стресс, окись азота, гомоцистеин, фосфаты, асимметричный диметиларгинин и др. [34]. Повышение их концентрации при ХБП и неадекватное удаление во время сеанса ГД объясняют патогенез ускоренного атерогенеза у данной когорты пациентов. При терминальной ХБП атеросклеротические бляшки в сонных артериях были обнаружены у 50–60%, тогда как в контрольной группе (без ХБП) – только у 12–20% пациентов [35]. С другой стороны – при аутопсии выявлено, что атеросклеротически измененные коронарные артерии по локализации и объему бляшки не отличались у пациентов с терминальной стадией ХБП от контрольной группы, однако кальцификация оказалась более выраженной именно при ХБП [36]. По толщине интимы группы не различались, однако толщина меди была намного больше у пациентов с ХБП. Авторы заявили об отсутствии ускоренного атеросклероза, но о наличии активной кальцификации при ХБП.

Неорганический фосфат и пирофосфат (Pi/PPi)

При ХБП наличие гиперфосфатемии акцентировало внимание ученых на важности гомеостаза неорганического фосфата и пирофосфата (Pi/PPi). Пирофосфат является ингибитором минерализации, в норме он экспрессируется в стенках сосудов.

Сосудистая кальцификация связана с уменьше-

нием концентрации PPI и увеличением Pi [37]. В минерализации СГМК важную роль играют Pi и натрий-фосфатный котранспортер. Идентифицированы 3 типа котранспортеров: I, II, III. Тип III состоит из 2 подтипов Pit-1 и Pit-2. В СГМК человека в основном экспрессируется Pit-1 (рис. 2) [38].

Трансформация СГМК в остеобластоподобные клетки, индуцированная фосфатами, играет главную роль в минерализации клеток, повышении содержания остеогенных белков. При гиперфосфатемии формирование апатита ингибируется фосфорно-муравьиной кислотой, ингибитором натрий-фосфатного котранспортера, Fetuin-A [38].

Костные морфогенетические белки (BMP-2, 4 и 7)

Открытие экспрессии **BMP-2** в кальцифицированных участках сосудов, пораженных атеросклерозом, стало пионером в гипотезе о том, что кальцификация является активным биологическим процессом, напоминающим остеогенез. Показателем этого послужило наличие в кальцинированных сосудах матриксных пузырьков, которые в костной ткани участвуют в образовании первых кристаллов гидроксиапатита [39].

BMP-2 и -4 воздействуют на клетки-мишени, такие как СГМК, посредством белков транскрипции (Msx2, Cbfa1), в результате чего они теряют функцию сократимости и подобно остеобластам синтезируют щелочную фосфатазу, костный сиалопротеин, коллаген I типа и остеокальцин [40]. BMP-2 влияет на синтез остеокластов в присутствии RANKL и макрофагального колониестимулирующего фактора, увеличивая их выживаемость [41].

BMP-7 – часть семейства костных морфогенетических белков. Он экспрессируется в собирательных трубочках почек, имеет большое значение в развитии почек, скелета и сетчатки глаза. Снижается экспрессия BMP-7 при острой ишемии почек и диабетической нефропатии [42]. При ХБП и остеодистрофии назначение BMP-7 восстанавливает нормальную функцию остеобластов [43] как при повышенном, так и низком метаболизме. Восстанавливая метаболизм костей, BMP-7 увеличивает объем распределения фосфора, приводя к уменьшению фосфата в сыворотке, и, скорее всего, этим предотвращая кальцификацию сосудов. У мышей с недостаточностью BMP-7, связанного с рецептором ЛПНП, у которых диета

с высоким содержанием жира приводит к интимальной кальцификации, введение BMP-7 сопровождается снижением степени кальцификации. У этих же мышей при экспериментальной ХБП развивается остеодистрофия с низким обменом, коррекция которой коррелирует с ограничением поступления фосфата [44].

Таким образом, белки BMP-2 и -4 вовлечены в процессы локального воспаления и минерализации, а BMP-7, напротив, тормозит процесс отложения кальция в сосудах.

Сигнальный путь Wnt (слияние названий двух генов: Wg + Int)

Сигнальный путь Wnt является одним из внутриклеточных регуляторных путей. Молекулы Wnt относятся к семейству гликопротеинов, были открыты вначале 1980-х годов в качестве онкомаркеров, оказались ключевыми регуляторами эмбрионального развития, процессов регенерации, роста костей, дифференцировки стволовых клеток и других процессов, связанных с морфогенезом.

Комбинация Wnt, его рецептора (сопряженный с G-белком FZD-рецептор и рецептор липопротеинов низкой плотности – LRP) и корецептора определяет тип запускаемого сигнального каскада. Выделяют три сигнальных каскада: один канонический (β -катенин-зависимый) и два неканонических (β -катенин-независимый): Wnt/Ca²⁺-сигнальный путь и Wnt/плоскостной полярности сигнальный путь [45]. Существуют внеклеточные антагонисты Wnt-сигналинга: склеростин, секретируемый связывающий белок frizzled 1, диккопф 1).

Каноническая Wnt-сигнализация играет существенную роль в формировании костей, способствует дифференцировке клеток, пролиферации и выживаемости через увеличение β -катенин и воздействия на факторы транскрипции Lef/Tef.

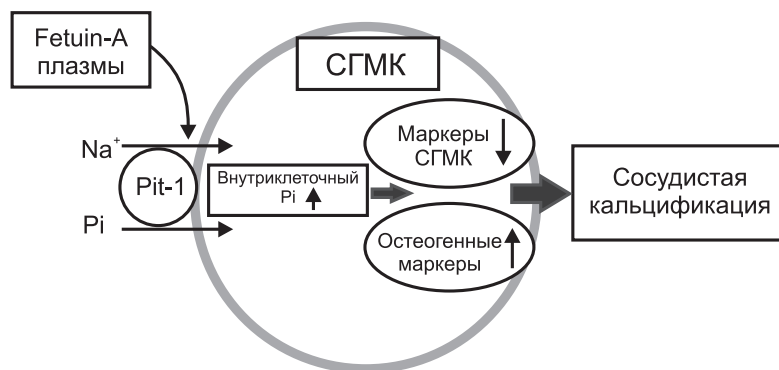


Рис. 2. Участие фосфора и натрий-фосфатного котранспортера в сосудистой кальцификации. Адаптировано по Georgios Efstratiadis [37]. СГМК – сосудистые гладкомышечные клетки, Pi – фосфор, Pit-1 – натрий-фосфатный котранспортер 1-го типа.

Экспериментально и клинически доказана анаболическая роль Wnt-сигналинга. Wnt-сигналинг также участвует в подавлении дифференцировки мезенхимальных клеток-предшественников в адипоциты и увеличении объема костной массы за счет усиления дифференциации/активности остеобластов с сопутствующим подавлением дифференциации/активности остеокластов [46]. Кроме того, доклинические исследования препаратов, которые препятствуют гликоген-синтазе киназы-3 β , подтверждают значение канонического Wnt-пути в модуляции формирования костей и апоптоза остеобластов [46].

Специфические транскрипционные факторы

Специфические остеогенные транскрипционные факторы способствуют созреванию и дифференциации остеобластов из мезенхимальных предшественников. Они обнаружены в образцах кальцифицированных артерий, однако непонятно их экспрессия является провоцирующим фактором или маркером дедифференциации. Эти факторы регулируют процесс кальцификации, влияя на фенотип остеокластов.

Показано, что эффекты BMP-2 и BMP-4 достигаются за счет активации специфических транскрипционных факторов (Msx2, Cbfa1).

По данным последних лет, трансгенная сверхэкспрессия Msx2 (гомеодоменовый фактор транскрипции, впервые выявлен в остеобластах) у мышей подавляет адипогенез при одновременном повышении остеогенной дифференцировки, увеличении формирования объема костей, что в результате приводит к увеличению экспрессии Wnt [48].

Выявлено, что при дефиците ядерного связывающего фактора α -1 – Cbfa1 (core-binding factor α 1; известный также как runt related transcription factor 2 – RUNX2) снижается минерализация костной ткани. Cbfa1 считается ключевым регулятором сосудистой кальцификации, активатором транскрипции дифференцировки мезенхимальных клеток по фенотипу остеобластов [18]. Эти изменения приводят к потере признаков СГМК и развитию остеобластоподобных (экспрессия остеопонтина, остеокальцина и щелочной фосфатазы). Он регулирует функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа I, остеопонтина, остеокальцина и костного сиалопротеина. Jono и соавт. [49] показали, что СГМК минерализуются при повышении концентрации неорганического фосфата, глицерофосфата, под влиянием именно Cbfa1. Для начала кальцифицирующего фенотипа Cbfa1 требуется активация транскрипционного фактора остерикса [50].

Система RANK/RANKL/OPG

Молекула RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) и её рецептор RANK (receptor activator of NF- κ B) и остеопротегерин (OPG, «ложный» рецептор, относящиеся к суперсемейству лигандов и рецепторов ФНО) – ключевые регуляторы ремоделирования костной ткани. В костной ткани соединение RANKL с RANK активирует внутриклеточный каскад реакций с участием ядерного фактора каппа В, что играет важную роль в развитии и активации остеокластов, приводя к увеличению костной резорбции. Биологический эффект OPG является противоположным RANKL, так как препятствует взаимодействию лиганда с рецептором. RANKL/OPG определяет скорость ремоделирования и массу костной ткани [51]. RANK/RANKL/OPG образует систему цитокиновой регуляции процессов костеобразования. В эксперименте показано, что у OPG-дефицитных мышей развивается кальцификация артерий в сочетании с остеопорозом и множественными переломами [52]. Также выявлено, что имеется экспрессия OPG в кальцифицированных артериях [53]. Schoppet и соавт. [54] отметили, что «OPG может являться той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза».

Введение OPG мышам при его недостаточности тормозит остеопороз, но не снижает степень кальцификации; однако введение генов OPG положительно влияет как на сосуды, так и на кости [55]. Показано, что однократное подкожное введение OPG значительно снижает уровень маркеров костной резорбции [56]. Внутривенная инъекция рекомбинантного OPG и трансгенная сверхэкспрессия OPG меняют остеопоротический фенотип [55]. В отличие от остеопоротического фенотипа только трансгенная сверхэкспрессия OPG предотвращает кальцификацию. Положительное влияние OPG на сосудистую стенку может быть независимо от RANKL за счет увеличения выживаемости эндотелиальных клеток, что способствует защите сосудистой стенки от повреждения [57].

Повышенный уровень RANKL нивелирует эффект OPG на остеокластоподобные клетки и увеличивает их активность. В норме в сосудах нет экспрессии RANKL, но она выявляется у OPG-дефицитных мышей и в кальцифицированных клапанах аорты человека [56]. Последние данные указывают, что RANKL усиливает кальцификацию СГМК in vivo и in vitro, скорее всего посредством NF κ B и BMP-4 [58].

Матриксный γ -карбоксиглутаровокислый протеин (Gla-протеин, MGP)

MGP – белок семейства минералсвязывающих белков, включающих остеокальцин, коагулянты и антикоагулянты, содержащий γ -карбоксилированные остатки глутамата. Он является ингибитором минерализации и в норме экспрессируется в стенках сосудов. Для того, чтобы стать полнофункциональным, он требует витамин К-зависимого γ -карбоксилирования, но именно некарбоксилированный MGP связан с сосудистой кальцификацией. В эксперименте и клинике показано, что спонтанная или вызванная варфарином недостаточность витамина К приводит к снижению МПК и усилению сосудистой кальцификации [59].

Остатки Gla связываются с кристаллами солей кальция и ингибируют их рост. Вместе с фетуином они выступают ключевыми регуляторами эволюции связанных с мембраной матриксных пузырьков [60].

Показано, что у мышей с поврежденным аллелем MGP развивается выраженная кальцификация аорты и ее ветвей, приведшая к их разрыву, нарушается кальцификация хрящей, наблюдаются остеопения и переломы [61].

MGP имеет высокую аффинность к гидроксиапатиту, активно принимает участие в патофизиологии остеопороза и предотвращении сосудистой кальцификации. Эти данные указывают на то, что в норме MGP участвует в формировании костей и ингибирует кальцификацию. Связываясь с BMP-2, MGP блокирует его активность в отношении остеобластной трансдифференциации сосудистых гладкомышечных клеток. Wallin и соавт. отметили, что многие из механизмов, способствующих кальцификации артерий, могут действовать посредством модификации MGP, как, например, недостаточность витамина К или окислительный стресс, снижая ингибирование со стороны MGP, что позволяет BMP-2 усиливать минерализацию [62].

В эксперименте Speer [63] при скрещивании мышей с мутацией гена MGP с мышами с мутацией гена OPN отмечали большее снижение выживаемости и усиление кальцификации сосудов, чем при изолированной недостаточности MGP, что указывает на важность OPN в качестве «ингибитора кальцификации».

Остеопонтин (OPN)

OPN («остеопонтин» – «мостик» между клетками и минералами) описан в 1979 г, основной неколлагеновый матриксный гликопротеин, продуцируемый макрофагами и фибробластами, ак-

тивированными Т-лимфоцитами. Его основной физиологической функцией является контроль биоминерализации путем ингибирования кальцификации костной ткани (подавляет образование гидроксиапатита и активирует функцию остеокластов) [64]. Повышенная экспрессия OPN снижает содержание минералов в результате угнетения BMP-2, который усиливает кальцификацию и формирование костей [65].

Данный многофункциональный белок участвует не только в процессах ремоделирования костной ткани, но и в продукции цитокинов. Как провоспалительный цитокин он усиливает ремоделирование сосудов и ангиогенез. Хотя в экспериментальных работах в нормальных сосудах отсутствует OPN (мРНК и сам белок), он в избытке обнаруживается в кальцифицированных артериях и экспрессируется после баллонного повреждения артерии [65]. OPN обнаружен также в кальцифицированных атеросклеротических бляшках. Экспериментально показано, что створки аортального клапана, пересаженные мышам без OPN, кальцифицировались быстрее, чем в контрольной группе [66].

В культуре аортальных гладкомышечных клеток быка добавление органического фосфата способствовало минерализации в результате появления клеток с остеогенным фенотипом, экспрессировавших Cbfa1, OPN и остеокальцин [67].

Остеокальцин (OC)

Остеокальцин (bone-Gla-protein) – это главный неколлагеновый белок экстрацеллюлярного матрикса костей, синтезируемый преимущественно остеобластами. Карбоксилированный OC обладает высоким сродством к костной ткани и практически не выходит за ее пределы. Так как процесс карбоксилирования является витамин К зависимым, при его дефиците часть OC остается некарбоксилированной и проникает в кровь, где обладают биологической активностью. Выявлено, что фосфаты приводят к трансформации СГМК в остеобласт-подобные, минерализуют клетки и повышают содержание остеогенных белков (OC, щелочной фосфатазы) [68].

Fetuin-A (гликопротеин α_2 , Heremans-Schmid).

Гликопротеин α_2 -Heremans-Schmid (Ahsg), также известный как Fetuin-A, является кальций-связывающим белком, синтезируется преимущественно в печени. Большое количество этого белка обнаружено в сыворотке эмбриона.

Тогда как MGP, OPN и OPG являются локальными факторами, Fetuin-A – циркулирующий ингибитор сосудистой кальцификации и вос-

паления. Fetuin-A, стимулируя фагоцитоз, действует как «пылесос», очищая кровь от лишних молекул кальция и фосфора. Он ингибирует преципитацию кальций-фосфата в сосудах. Включение Fetuin-A в СГМК усиливается внеклеточным кальцием, опосредуется активностью аннексина кальциевых каналов, что облегчает ингибирующую роль Fetuin-A на минерализацию СГМК [69].

В результате хронического воспаления снижение уровня Fetuin-A у ГД пациентов связано с увеличением сердечно-сосудистой смертности и ослабленной *ex vivo* способностью ингибировать преципитацию гидроксиапатита [70]. Экспериментальные мыши с дефицитом Fetuin-A фенотипически нормальны, но у них развивается массивная эктопическая кальцификация в присутствии высокоминеральной и богатой витамином D диете по сравнению с контролем [71]. При ХБП применение кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов и аналогов витамина D также снижают уровень Fetuin-A через увеличенный кальций, формируя Fetuin-минеральные комплексы. Эктопическая кальцификация у этих мышей наблюдается почти во всех мягких тканях – миокарда, почек, легких, языка, кожи, сосудов, но почему-то она обходит аорту [72].

Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23, ФРФ-23)

FGF-23 вырабатывается остеоцитами, и его основной функцией является снижение реабсорбции фосфора в почечных проксимальных канальцах, стимуляция фосфатурии и восстановление нормофосфатемии. FGF-23 является супрессором 1 α -гидроксилазы, что уменьшает уровень кальцитриола и способствует увеличению секреции паратормона. Биологические эффекты FGF-23 проявляются через активацию его рецепторов и ко-рецептора Klotho. Считается, что FGF-23 также участвует в развитии эктопической кальцификации, поскольку выявлена обратная зависимость между уровнями фетуина-A и FGF-23 [73]. Также получены данные о повреждающем влиянии FGF-23 на эндотелий сосудов и зависимости между FGF-23 и атеросклерозом, гипертрофией миокарда левого желудочка сердца [74, 75]. Экспериментально выявлено, что у гомозиготных мыши с нуль-мутацией сосудистая кальцификация, связанная с дефицитом FGF-23, была предотвращена гипофосфатной диетой или восполнением дефицита 1-альфа-гидроксилазы [76]. В другой работе целенаправленная делеция гена FGF-23 приводила к гиперфосфатемии, гиперкальцемии, снижению уровня паратормона и низкообменной

остеопении с накоплением остеоида в костной ткани [77].

Klotho – протеин, который экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах почек, является ко-рецептором для FGF-23. У трансгенных мышей с ХБП повышенная экспрессия Klotho сочеталась с адекватной фосфатурией и существенно меньшей степенью сосудистой кальцификации по сравнению с диким типом мышей с ХБП и сниженной продукцией Klotho [77]. Протективное влияние Klotho на кальцификацию связывают с его прямым влиянием на сосуды. В связи с этим низкий уровень экспрессии Klotho является фактором неблагоприятного отдаленного прогноза для диализных пациентов [77].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс сосудистого старения характеризуется постепенным увеличением их жесткости и наличием кальцификации, потенциально связанных с многочисленными патогенетическими факторами, включая активацию свободнорадикального окисления, системное хроническое воспаление, нарушение метаболизма кальция, фосфора, остеобластоподобных белков и т.д. У пациентов с ХБП сосуществуют все эти нарушения, объединяя порочным кругом эктопическую кальцификацию, атеросклероз и остеопороз, представляя угрозу для качества и продолжительности жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: A population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (8):1926–1931
2. Braun J, Oldendorf M, Moshage W et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (3):394–401
3. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet N°310. Updated 2014
4. Murphy WA, Nedden Dz D, Gostner P et al. The iceman: discovery and imaging. *Radiology* 2003; 226:614–629
5. Buerger L, Oppenheimer A. Bone formation in sclerotic arteries. *J Exp Med* 1908 May 1; 10(3):354–367
6. Ibel L, Alfrey A, Huffer W et al. 3rd: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979. 66:790–796
7. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebslehre. Verlag von August Hirschwald, Berlin: 1858, reprint: Hildesheim: Georg Olms Verlagsbuchhandlung; 1966. p327–329
8. Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 172(2):173–177
9. Golub EE. Biomineralization and matrix vesicles in biology and pathology. *Semin Immunopathol* 2011; 33(5):409–17. doi: 10.1007/s00281-010-0230-z.
10. Bostrom K, Watson K, Horn S et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*

1993; 91:1800–1809

11. Gorritz J, Molina P, Cerveron M et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:654–666

12. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM et al. Fibroblast growth factor-23 is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2679–2685

13. London GM, Marty C, Marchais SJ et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (7): 1943–1951

14. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kid Int* 2007; 71 (5): 438–441

15. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European Heart Journal* 2014; 35: 1515–1525 doi: 10.1093/eurheartj/ehu163

16. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation* 2008; 117:2938–2948

17. Ageev FT, Barinova IV, Seradenina EM et al. Osteoporosis and Arterial Stiffness: Study of 103 Women With Mild to Moderate Risk of Cardiovascular. *Disease* 2013; 53(6):51–58 Russian. [Агеев ФТ, Баранова ИВ, Середина ЕМ и др. Остеопороз и жесткость артерий: Исследование 103 женщин с умеренным и низким риском развития осложнений сердечнососудистых заболеваний 2013; 53(6):51–58]

18. Johnson R, Leopold J, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006; 99(10): 1044–1059. Rev. Erratum in: *Circ Res*. 2009; 105(6):e8

19. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the Risks of Death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296–1305

20. Yu Z, Gu L, Pang H et al. Sodium thiosulfate: an emerging treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Case Rep Nephrol Dial* 2015; 5:77–82. doi: 10.1159/000380945

21. Gracioli FG, Neves KR, dos Reis LM. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2009; 24(5): 1416–1421

22. Coates T, Kirkland G, Dymock R et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidn Dis* 1998; 32(3): 384–391

23. Llach F. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (3): 384–391

24. Egshatyan LV, Rozhinskaya LYa. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): review and clinical represent. *Nephrology and Dialysis* 2015; 17(4): 478–485. Russian. [Егшатян ЛВ, Рожинская ЛЯ. Кальцифицирующая уремическая артериопатия (кальцифилаксия): обзор литературы и собственное наблюдение. Нефрология и Гемодиализ. 2015. 17(4):478–485]

25. Beyer Nardi N, da Silva Meirelles L. Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization. *Handb Exp Pharmacol* 2006; (174):249–282

26. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; 95:560–567

27. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II. *Нефрология* 2015; 19(1):8–17. DOI: 10.24884/1561-6274-2015-1-8-17 [Smirnov AV, Rumyantsev AS. Bone tissue function and structure under normal and pathological condition. Message «. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2015; 19(1):8–17. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2015-1-8-17]

28. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12(9):1260–1268

29. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 6: 390(6655):45–51

30. Luo G, Ducy P, McKee M et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nat* 1997; 386:78–81

31. Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K et al. Increased

low-density lipoprotein cholesterol level is associated with non-vertebral fractures in postmenopausal women. *Endocrine* 2015; (1):279–286. doi: 10.1007/s12020-014-0292-0

32. Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 820–825

33. Cheung A, Sarnak M, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk in chronic hemodialysis patients. *Kid Int* 2000; 58 (1) 353–362

34. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N. New insights in uremic toxins. *Kidney Int* 2003; 63 (84): S6–S10

35. Рафрафи Х, Румянцев АШ. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5d стадии. *Нефрология* 2015; 19(4):51–54. DOI: 10.24884/1561-6274-2015-4-51-54 [Rafrafi H., Rumyantsev A.Sh. Vitamin D state and cardiovascular system in patients with chronic kidney disease S5d stade. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2015; 19(4):51–54. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2015-4-51-54]

36. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51 (6) 1678–1695

37. Schwarz U, Buzello M, Ritz E et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (2) 218–223

38. Villa-Bellosta R, Rivera-Torres J, Osorio F et al. Defective extracellular pyrophosphate metabolism promotes vascular calcification in a mouse model of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome that is ameliorated on pyrophosphate treatment. *Circulation* 2013; 127(24). DOI: 10.1161/Circulation.112.000571

39. Georgios Efstratiadis, Konstantinos Koskinas, Efsthios Pagourelas. Coronary calcification in patients with end-stage renal disease: a novel endocrine disorder? *Hormones* 2007; 6(2):120–131

40. Patidar A, Singh DK, Winocour P et al. Human uraemic serum displays calcific potential in vitro that increases with advancing chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond)* 2013; 125:237–245

41. Chen NX, Duan D, O'Neill KD et al. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells. *Kid Int* 2006; 70 (6): 1046–1053

42. Itoh K, Udagawa N, Katagiri T. Bone morphogenetic protein 2 stimulates osteoclast differentiation and survival supported by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand. *Endocr* 2001; 142(8): 3656–3662

43. Wang S, Hirschberg R. Loss of renal tubular BMP7 during the evolution of experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(2): 655A

44. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA. Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4) 917–928

45. Kohn AD, Moon RT. Wnt and calcium signaling: β -catenin-independent pathways. *Cell Calcium* 2005; 38: 439–446

46. Glass DA, Karsenty G. 2nd In vivo analysis of Wnt signaling in bone. *Endocrinology* 2007; 148: 2630–2634

47. Kuhl M, Sheldahl LC, Park M et al. The Wnt/Ca²⁺ pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape. *Trends Genet* 2000; 16(7): 279–283

48. Cheng SL, Shao JS, Cai J et al. Msx2 exerts bone anabolism via canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2008; 283 (29): 20505–20522. doi: 10.1074/jbc.M800851200.

49. Jono S, McKee M, Murry C et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87(7):10–17

50. Suske G. The Sp-family of transcription factors. *Gene* 1999; 238 (2): 291–300

51. Silva I, Branco J. Rank/Rankl/opg: literature review. *Acta Reumatol Port* 2011; 36(3): 209–218

52. Bucay N, Sarosi I, Dunstan C et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Develop* 1998; 12 (9): 1260–1268

53. Simonet W, Lacey D, Dunstan C et al. Osteoprotegerin: a

novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89 (2): 309–319

54. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin. Paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 (4): 549–553

55. Min H, Morony S, Sarosi I et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 2000; 192: 463–474

56. Bekker P, Holloway D, Nakanishi A et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (2): 348–360

57. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(4):549–553

58. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (11): 2511–2516

59. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Editorial: Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3):717–718

60. Noonan W, Koch K, Nakane M. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (12): 3824–3830

61. Luo G, Ducey P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386 (6620): 78–80

62. Wallin R, Wajih N, Greenwood G, Sane D. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med Res Rev* 2001; 21 (4):274–301

63. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice. *J Exp Med* 2002; 196 (8):1047–1055

64. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (11): 2302–2309

65. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V et al. Osteopontin – a molecule for all seasons. *Q J Med* 2002; 95 (1): 3–13

66. Steitz SA, Speer MY, McKee MD et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002; 161 (6): 2035–2046

67. Steitz SA, Speer MY, Curinga G et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification. *Circ Res* 2001;89:1147–1154

68. Giachelli CM, Speer MY, Li X et al. Regulation of vascular calcification: Roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005; 96: 717–722

69. Chen NX, O'Neill KD, Chen X et al. Fetuin-A uptake in bovine vascular smooth muscle cells is calcium dependent and mediated by annexins. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F599–F606

70. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361 (9360): 827–833

71. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP et al. Serum concentration of human alpha 2-HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2-HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 1979; 64(4): 1118–1129

72. Schafer C, Heiss A, Schwarz A et al. The serum protein {alpha}2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112 (3): 357–366

73. Gowdak LHW, Arantes RL, de Paula FJ et al. Underuse of American College of Cardiology/American Heart Association

Guidelines in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2007; 29: 559–565. 10.1080/08860220701395002

74. M Goicoechea, SG de Vinuesa, F Gomes-Camdera. Predictive cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005; 67 (93): 35–38

75. Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T et al. Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process. *FASEB J* 2006; 20 (6): 720–722

76. Добронравов ВА. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология* 2016; 20(4):10–24. DOI:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24 [Dobronravov VA. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2016;20(4):10–24. (In Russ.) DOI:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24]

77. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113 (4): 561–568

78. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – what's new? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (6): 1705–1708. doi: 10.1093/ndt/gfp069

Сведения об авторах:

Егшатын Лилит Ваниковна, канд. мед. наук
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Центр патологии околощитовидных желез.

127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова». E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru. Тел.: +7-926-860-79-55.

Egshatyan Lilit Vanikovna, MD, PhD.
Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, 11 Dmitriya Ulyanova ul. Moscow, 117036, Russian Federation, Department «pathology of the parathyroid glands».

Chair of Endocrinology and Diabetology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaya ul. Moscow, 127473, Russian Federation. E-mail: lilit.egshatyan@yandex.ru, Tel.: +7-926-860-79-55.

Мокрышева Наталья Георгиевна, д-р мед. наук
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Центр патологии околощитовидных желез. E-mail: nm70@mail.ru. Тел.: 8 (495) 668-20-79 (40-40).

Mokrysheva Natalya Georgievna, MD, PhD,
Federal State Budgetary Establishment Endocrinology Research Centre, Ministry of Health of Russia, 11 Dmitriya Ulyanova ul. Moscow, 117036, Russian Federation, Department «pathology of the parathyroid glands». E-mail: nm70@mail.ru, Tel.: +7 (495) 668-20-79 (40-40).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 22.01.17 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.

© В.Н.Минеев, Т.С.Васильева, Д.М.Деев, 2017
 УДК 616.24-02 : 616.61-036.12
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-40-47

В.Н. Минеев, Т.С. Васильева, Д.М. Деев

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ РИСК РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ?

Кафедра госпитальной терапии им. акад.М.В.Черноруцкого, Научно-исследовательский институт ревматологии и алергологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.N. Mineev, T.S. Vasiljeva, D.M. Deev

IS THERE ANY RISK OF DEVELOPING CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA?

The Department of hospital therapy named after academician M.V.Chernorutskii, Research Institute of rheumatology and allergology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Рассматривается проблема риска развития хронической болезни почек (ХБП) при бронхиальной астме (БА). Исследования только начинаются, однако в ряде работ установлена связь БА, в частности, персистирующей формы заболевания с повышенным риском развития ХБП, причем риск, как было показано, не зависит от возраста, пола, наличия ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения и других факторов риска. Получены также косвенные данные, свидетельствующие о риске развития ХБП у больных БА при оценке возможного влияния на формирование ХБП патогенетических факторов, свойственных БА, а также в исследованиях по изучению экспрессии биомаркеров острого и хронического повреждения почек при БА. Было показано, что расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) при неаллергической БА и аспириновой БА существенно ниже, чем при аллергической БА. У больных БА, получающих системную (пероральную) терапию глюкокортикостероидами с рСКФ также снижена, но различия не достигают статистически значимых значений. Анализируются работы, касающиеся возможного влияния про- и противовоспалительных цитокинов, имеющих ключевое патогенетическое значение, а также ключевых адипокинов на скорость клубочковой фильтрации при БА. Рассматривается возможное влияние программируемой клеточной гибели, в частности, лимфоцитов, на формирование ХБП при БА. Анализ ряда исследований, которые к настоящему времени опубликованы, позволяет сделать вывод о неслучайном характере связи БА и ХБП, в основе которой могут лежать общие патогенетические клеточные и молекулярные механизмы, реализующие такие общебиологические процессы, как воспаление, оксидативный стресс, апоптоз, фиброзирование.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, факторы риска, цитокины, адипокины, апоптоз.

ABSTRACT

The problem of the risk of developing chronic kidney disease (CKD) in patients with bronchial asthma (BA) is considered. Research is just beginning, but in a number of papers the link of asthma, particularly, persistent form of the disease, with increased risk of developing CKD is established. Moreover the risk has been shown to be independent of age, gender, presence of obesity, diabetes, hypertension, smoking and other risk factors. Furthermore indirect evidence of risk of developing CKD in patients with asthma when assessing the likely impact of CKD on the formation of pathogenic factors inherent in BA, as well as studies on the expression of biomarkers of acute and chronic renal injury in BA is obtained. It has been shown that the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in nonallergic asthma and aspirin induced asthma is significantly lower than in allergic asthma. BA patients receiving systemic (oral) therapy with corticosteroids have also reduced eGFR, but the differences did not reach statistical significance. The papers on the possible impact of key pathogenetic pro- and antiinflammatory cytokines, as well as key adipokines on the glomerular filtration rate in BA are analyzed. We consider the possible impact of programmed cell death, particularly of lymphocytes, on the formation of CKD in BA. The analysis of several papers that have been published to date, suggests a non-random nature of the relationship of BA and CKD that based on common pathogenesis including the cellular and molecular mechanisms of general biological processes such as inflammation, oxidative stress, apoptosis, fibrosis.

Key words: bronchial asthma, chronic kidney disease, risk factors, cytokines, adipokines, apoptosis.

Ранее нами постулирована общность патогенетических механизмов, прежде всего, молекулярных (биомаркеры повреждения почек и воспаления), при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) [1].

Минеев В.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8(921) 359-62-95, E-mail: vnmineev@mail.ru

Еще в 1953 году академик М.В. Черноруцкий писал [2]: «Большую организующую и направляющую роль в ходе врачебной мысли при постановке диагноза играет принцип единой патологии».

Еще в 1953 году академик М.В. Черноруцкий писал [2]: «Большую организующую и направляющую роль в ходе врачебной мысли при постановке диагноза играет принцип единой патологии».

гии. Согласно этому принципу в каждом случае заболевания врач должен стремиться понять его, исходя, прежде всего из предположения, что все наблюдаемые болезненные проявления в организме вызваны одной причиной, одной болезнью».

И еще одна цитата уже из современной статьи [3], посвященная проблеме коморбидности: «Все в организме связано. Ни одна функция, ни один орган, ни одна система не работает изолированно. Их непрерывная совместная деятельность поддерживает гомеостаз, обеспечивает слаженность происходящих процессов, защищает организм. Однако в реальной жизни этот идеальный с точки зрения природы механизм ежесекундно сталкивается с множеством патологических агентов, под действием которых отдельные его составляющие выходят из строя, приводя к развитию заболевания». Те же авторы [3] подчеркивают: «Ничто не проходит бесследно. Нарушение работы одного, казалось бы, крошечного звена, несмотря на своевременное устранение дефекта, влечет за собой изменения в течении многих процессов, механизмов и функций. Это способствует появлению новых болезней, дебют которых может состояться спустя многие годы».

Думается, что для любого клинициста приведенные выше цитаты близки и понятны, и, несомненно, их смысл учитывается в повседневной работе. Именно с этих упомянутых позиций может рассматриваться проблема сочетания БА и ХБП.

БА, как известно, может оказывать влияние на течение хронических заболеваний внутренних органов – например, на ишемическую болезнь сердца [4], сахарный диабет [5] и другие.

С другой стороны – ХБП также может оказывать значительное системное влияние. Хорошо известно, что при ХБП зачастую развиваются артериальная гипертензия и дислипидемия [6], что приводит к дальнейшему прогрессированию почечной недостаточности, а также развитию атеросклероза, создавая условия для сосудистых катастроф.

Подчеркнем, что взаимное влияние БА и ХБП практически не изучено. Целью данного обзора является рассмотрение тех немногочисленных на настоящее время исследований, в которых устанавливается возможность риска развития ХБП у больных БА.

Одним из таких исследований является работа, проведенная H.L. Huang et al. в 2014 году [7]. В рамках масштабного проспективного исследования был проведен анализ данных о 141 064 па-

циентах – все без предшествовавшей на момент начала исследования ХБП. Из них 35 086 страдали БА, 105 258 человек астмы не имели. Средний возраст пациентов составлял 47,7 года, наибольшее количество пациентов проживали в индустриальных городах. Для расчета риска развития ХБП за трехлетний период наблюдения использовали модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса).

В группе пациентов, страдающих бронхиальной астмой, у 2 196 человек (6,26% от общего числа) развилась ХБП, в то время как в контрольной группе – у 4 120 человек (3,91% от общего числа). Применение модели пропорциональных рисков показало, что у пациентов БА более вероятно развитие хронической болезни почек (hazard ratio [HR]: 1,56; 95% CI: 1,48-1,64; $p < 0.001$).

Однако на риск развития ХБП, как известно, влияют также и многие другие факторы. Авторы [7] после учета факторов пола, возраста, месячного дохода, уровня урбанизации, географического региона, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и использования глюкокортикоидов показали, что относительный риск развития ХБП у пациентов БА сохранялся на значительном уровне и составлял 1,40 (95% CI: 1,33–1,48; $p = 0,040$). Однако риск развития ХБП у пациентов, принимавших глюкокортикоиды (к сожалению, в статье не указываются ни препараты, ни доза, ни путь введения глюкокортикоидов), был существенно ниже (HR: 0.56; 95% CI: 0,62–0,61; $p < 0,001$). Предполагается также, что отхаркивающие препараты, бронходилататоры, холинолитические препараты, миорелаксанты и антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут также снижать риск развития ХБП [7].

Рассматриваемое исследование имеет, по мнению авторов [7], некоторые ограничения. В частности, не анализировалось влияние курения – известного фактора риска для ХБП. К сожалению, в статье не приведена информация о характеристиках БА (вариантах и контролируемости заболевания, не даны подробные характеристики лекарственного лечения), что, конечно, снижает доказательность полученных выводов.

В другом ретроспективном исследовании [Liu DW, Zhen] были изучены данные 2354 пациентов с БА. Средний возраст составлял 45,4 года. Критерием наличия ХБП были протеинурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м².

В течение 6 лет наблюдения у 9,6% пациентов развилась протеинурия и у 3,1% СКФ снизилась менее 60 мл/мин/1,73 м². У пациентов с длитель-

ностью бронхиальной астмы более 20 лет, неконтролируемой или персистирующей формой протеинурии и снижение СКФ встречалось чаще по сравнению с пациентами с контролируемой БА или астмой в фазе ремиссии [риски развития составили: 1,49 (95% CI 1,17–1,91) и 2,07 (95% CI 1,34–4,42) соответственно].

Таким образом, исследователи [8] установили наличие связи персистирующей формы БА с повышенным риском развития ХБП, причем риск, как было показано, не зависит от возраста, пола, наличия ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, курения и других факторов риска. В рассматриваемой статье [8] также, к сожалению, не приведены данные о применяемых лекарственных препаратах, их дозах.

Если исходить из данных вышеупомянутых двух публикаций [7, 8], анализирующих прямой риск развития ХБП у больных БА, то складывается, в целом, представление о том, что подобный риск существует, хотя, очевидно, требуются дальнейшие более подробные и глубокие исследования в этой области.

Косвенные данные, свидетельствующие о риске развития ХБП у больных БА, содержатся в исследованиях, в которых оценивали возможное влияние на формирование ХБП патогенетических факторов, свойственных БА, а также в исследованиях по изучению экспрессии так называемых биомаркеров острого и хронического повреждения почек при БА. Рассмотрим их с точки зрения обсуждаемой проблемы.

Так, нами ранее [9] с целью оценки клубочковой фильтрации при различных вариантах БА были обследованы 103 больных. Для расчетов применяли формулу СКД-ЕРІ, рекомендуемую в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации. Метод СКД-ЕРІ считается универсальным и точным на любой стадии ХБП.

Подчеркнем, что, по нашим собственным данным, результаты оценки клубочковой фильтрации, полученные с помощью пробы Реберга и с помощью формулы СКД-ЕРІ (рСКФ), имели достоверную корреляционную связь ($R_s=0,634$, $p=0,004$, $n=19$).

Было показано [9], что расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) при неаллергической БА (НБА) и аспириновой БА (АспБА) существенно ниже, чем при аллергической БА (АБА). У больных БА, получающих системную (пероральную) терапию глюкокортикостероида-

ми (ГКС), рСКФ также снижена, но различия не достигают статистически значимых значений. При этом при АБА значения рСКФ находятся в пределах нормальных значений.

Группа пациентов с АспБА [9] имела самое низкое значение рСКФ как в целом по группе, так в рандомизированной по возрасту группе, что позволяло предполагать при этом варианте БА патогенетическое участие дисбаланса в обмене простагландинов и лейкотриенов в нарушении ауторегуляции почечного кровотока.

К настоящему времени имеются прямые указания на участие лейкотриенов (ЛТВ4) в прогрессировании ХБП [10]. Согласно некоторым данным [7], применение в лечении БА антагонистов лейкотриеновых рецепторов снижало риск развития ХБП. Интересно, что у наших двух пациентов, которые в качестве терапии получали монтелукаст, рСКФ составила 96 и 97 мл/мин/1,73 м², что находилось в пределах нормальных значений [9].

Добавим, что в упомянутом исследовании [7] было показано, что использование глюкокортикоидов также снижало риск развития ХБП у больных БА.

Нами [11] проведен анализ возможного влияния про- и противовоспалительных цитокинов, имеющих ключевое патогенетическое значение, на скорость клубочковой фильтрации при БА. С помощью факторного анализа [11] при АБА выявлены факторы, характеризующие роль IL-6 в формировании как ключевых характеристик БА (признаки бронхиальной обструкции), так и ключевой характеристики ХБП (рСКФ), а также дефектность системы регуляции баланса провоспалительного/ противовоспалительного цитокинов. При НБА выделены факторы, отражающие, в частности, влияние экспрессии TNF- α на тяжесть течения заболевания и значения рСКФ. Чем более тяжело протекает БА, тем значительнее снижение рСКФ [11].

Какова возможная патогенетическая связь экспрессии ключевых провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) и фильтрационной активности почек при БА? Предполагается [11], что при АБА общее патогенетическое значение при формировании бронхиальной обструкции и ХБП имеет, вероятно, экспрессия IL-6. При НБА при формировании бронхиальной обструкции (возможно, за счет влияния на ремоделирование бронхов) и ХБП, вероятнее всего, имеет гиперэкспрессия TNF- α [11].

Нами [12] также была изучена взаимосвязь между экспрессией ключевых адипокинов при БА и СКФ при различных вариантах заболева-

ния. Так, при БА выявлена корреляционная связь между СКФ, экспрессией ключевых адипокинов (лептина, адипонектина, резистина), а также экспрессией транскрипционного фактора STAT-3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription-3), участвующего в трансдукции эффектов провоспалительных адипокинов.

Как известно, почки являются органом, в котором происходит основная часть процесса деградации эндогенного лептина. Лептин может участвовать и в формировании морфологических изменений, приводя к развитию гломерулосклероза, особенно у индивидуумов с ожирением.

Лептин индуцирует почечный фиброгенез, прежде всего, путем активации экспрессии трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитах. Известно также, что, наряду с лептином, функцию эндотелия способен нарушать гормон резистин, в избытке продуцируемый при ожирении. Как гиперлептинемия, так и повышение уровня резистина в плазме у больных с ожирением сочетаются с нарастанием содержания в сыворотке крови растворимых рецепторов к TNF- α и IL-6.

Полученные нами ранее [12] результаты подмывают еще один аспект возможного участия адипокиновой сигнализации в формировании измененной клубочковой фильтрации при БА – это роль JAK/STAT (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription) – сигнализации в патологии почек [13]. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации, прежде всего, при БА подробно рассмотрены в [14]. Известно, что JAK/STAT-сигнализация является важным механизмом в осуществлении ответа почек на повреждение [13]. При этом транскрипционный фактор STAT3 опосредует почечный фиброз, а применение специфического ингибитора S31-201 этого фактора приводит к торможению активности фибробластов в интерстиции и задержке интерстициального фиброза в почках, что может рассматриваться как потенциальное лечебное воздействие при фиброзировании почек [15]. В недавней работе [16] также подчеркивается важная роль пролонгированной активации транскрипционного фактора STAT3, что вызывает персистенцию воспаления и фиброзирование почек.

Как известно, ХБП сопровождается ускорением апоптоза. В качестве одного из маркеров этого процесса рассматривается аннексин-5. В семейство аннексинов объединены белки, обладающие структурным сходством и функциональной спо-

собностью связываться с фосфолипидами в присутствии ионов кальция. Было показано [17, 18], что при увеличении тяжести ХБП концентрация аннексина-5 повышалась.

Нами ранее [19] была поставлена цель установить возможное участие в формировании ХБП (СКФ) таких показателей апоптоза лимфоцитов периферической крови, как готовность клетки к апоптозу (экспрессия CD95/Fas/APO-1-рецепторов), так и поздний этап апоптоза – ключевая эффекторная протеаза (каспаза 3) – маркер клеток, подвергшихся апоптозу, при различных вариантах БА. При проведении корреляционного анализа [19] выявлена статистически значимая негативная корреляционная зависимость между значениями рСКФ и уровнем экспрессии CD95/Fas/APO-1-рецепторов и эффекторной каспазы 3: коэффициент корреляции составил: $r=-0,548$, $n=68$, $p<0,0001$ и $r=-0,464$, $n=35$, $p<0,005$ соответственно. При этом выявлена [19] высокосignificant позитивная корреляционная зависимость между уровнями экспрессии CD95/Fas/APO-1-рецепторов и каспазы-3: коэффициент корреляции: $r=0,727$, $n=45$, $p<0,0001$.

Чтобы оценить возможный вклад апоптоза лимфоцитов периферической крови в формирование ХБП у больных БА, нами было решено провести факторный анализ, в который мы включили информацию об известных факторах риска ХБП. В факторный анализ включены: 1) готовность клетки к апоптозу, 2) поздний этап апоптоза, 3) пол, 4) курение, 5) сочетание бронхиальной астмы и кардиологической патологии, 6) возраст, 7) содержание эффекторных клеток воспаления – эозинофилов – в периферической крови.

При оценке результатов факторного анализа было отмечено [19], что, если при аллергическом варианте БА СКФ практически не связана с показателями спонтанного апоптоза лимфоцитов (как на этапе готовности клетки к нему, так и на этапе позднего апоптоза), то при НБА и ГКБА величина факторной нагрузки апоптоза, преимущественно позднего (каспаза-3), по отношению к скорости клубочковой фильтрации весьма значительна.

Было сделано предположение [19], что спонтанная запрограммированная клеточная гибель лимфоцитов (изучаемые нами готовность клетки к апоптозу и его поздний этап), наряду с хорошо известными факторами риска ХБП, может принимать участие в формировании снижения клубочковой фильтрации при БА. Это вполне понятное положение высказывалось ранее в ряде исследований как в детской [20], так и во взрослой

популяциях пациентов с ХБП [21, 22]. Однако у пациентов БА подобная возможность ранее не изучалась.

В развитии ХБП, как хорошо известно, наиболее важным моментом является постепенное и бессимптомное нарушение функции почек (признаки почечной недостаточности появляются лишь при гибели 60–75% нефронов). Необходимо выявлять скрытую стадию в группах высокого риска и предпринимать профилактические и лечебные мероприятия на ранних стадиях ХБП независимо от ее причины, направленные на предупреждение преждевременного развития терминальной стадии.

Поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску так называемых биомаркеров острого и хронического почечного повреждения, позволяющих проводить раннее выявление патологических изменений в почках и определять их характер, дифференцировать поражение разных отделов нефрона, точно установить стадию процесса, оценить выраженность воспаления и интенсивность фиброгенеза. В этом отношении представляет значительный научный и практический интерес определение при БА таких биомаркеров, как цистатин С и липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL).

NGAL обычно экспрессируется в очень низких концентрациях во многих человеческих тканях, включая почки, трахею, легкие, желудок и кишечник. В настоящее время накоплено достаточное количество данных, позволяющих говорить о том, что экспрессия NGAL в моче может отражать не только острое, но и хроническое повреждение почечной ткани [23]. Полагают, что NGAL обладает бактерицидными свойствами и играет роль в регуляции воспаления и стимулировании пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных, что приводит к ограничению и/или уменьшению тяжести повреждений в проксимальных канальцах.

NGAL может рассматриваться не только как «свидетель», но и как участник фиброза почечной ткани, а, по данным проф. А.В. Смирнова и соавт. [24], уровень NGAL в моче характеризует наличие атрофии канальцев.

Исследовали [25] корреляцию уровней NGAL и трансформирующего ростового фактора бета 1 (TGF- β 1), выбранного в качестве индикатора, по мнению авторов, ремоделирования бронхов у детей с атопической БА (43 ребенка). В результате исследования [25] не было обнаружено существенных различий ни в уровне NGAL, ни суще-

ственных корреляций с TGF-1 по сравнению со здоровыми детьми (32 ребенка), хотя различия были выявлены по уровню эозинофилов в периферической крови, IgE в сыворотке крови. Авторы приходят к выводу [25], что роль NGAL остается у детей БА неизвестной. К сожалению, в работе [25] не приводятся данные о лечении и данные о функции почек.

Цистатин С – негликозилированный белок, который с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, свободно фильтруется через клубочковую мембрану, метаболизируется в почках, не секретируется проксимальными почечными канальцами. Все эти свойства позволили считать, что цистатин С может быть маркером СКФ. В работе [26] определяли сывороточные концентрации цистатина С и креатинина у больных БА перед и после 1 нед лечения метилпреднизолоном (40 мг внутрь). Существенно высокие концентрации цистатина С были обнаружены у больных БА по сравнению с контрольной группой. Метилпреднизолон повышал концентрации цистатина С в сыворотке после 1 нед терапии. Авторы [26] подчеркивают, что правильная интерпретация полученных данных в отношении оценки СКФ при БА сложна, а именно, не ясно с чем связано повышение: в связи с активностью болезни или сниженной элиминацией с помощью клубочковой фильтрации, учитывая, что не проводилось их сопоставление с иными точными методами определения СКФ.

В недавней работе [27] с целью определить, отражает ли цистатин С функцию почек при БА, авторы исследовали концентрацию цистатина С в сыворотке у большого числа больных БА (126 больных БА и 126 практически здоровых волонтеров) при рандомизации нескольких основополагающих факторов (одинаковых по возрасту, полу и др.), которые могли бы влиять на концентрации цистатина С в сыворотке.

Было выявлено [27], что уровень цистатина С существенно выше у больных БА в фазе обострения, чем у больных БА вне обострения и здоровых лиц. При этом не выявлено различий между больными БА вне обострения и здоровыми лицами. Ингаляционные глюкокортикоиды не влияли на уровень цистатина С, а пероральные глюкокортикоиды, получаемые постоянно, существенно повышали этот уровень. Авторы [27] делают вывод, что уровень цистатина С не может точно отражать функцию почек у подобных больных.

В недавней единственной клинической работе [28] по исследованию экскреции молекул KIM-1

(Kidney Injury Molecule-1) и NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase), отражающих повреждение проксимальных канальцев, у детей, больных легкой и средней тяжести БА в фазе ремиссии (симптомов БА и лечения не регистрировали в течение 4 нед до исследования), было сделано предположение, что БА может привести к маловыраженному повреждению почек. При этом уровень NAG в моче является более надежным параметром выраженности тубулярного повреждения, чем KIM-1 и микроальбуминурия. Клубочковая фильтрация и уровень креатинина были в норме. Среди причин, которые приводят при БА к субклиническому почечному повреждению, авторы [28] отмечают хроническую гипоксию и воспаление (собственные данные не приводятся).

Согласно патофизиологической классификации биомаркеров при ХБП, в качестве биомаркеров оксидативного стресса упоминаются 8(A2a)-изопростан и 4-ОН-2-ноненал. 8-изопростан – простагландиноподобный продукт, который синтезируется из арахидоновой кислоты под действием активных форм кислорода (свободно-радикальное окисление), поэтому считается маркером оксидативной активности и окислительного стресса. 4-ОН-2-ноненал – также продукт липидного перекисного окисления. Оба продукта могут принимать участие в формировании воспаления как при ХБП, так и при БА. Так, у пациентов с легкой степенью БА обнаружено увеличение концентрации 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми, а при тяжелом течении заболевания его уровень был в 3 раза выше, чем у больных с легкой БА, независимо от лечения ИГКС [29].

Можно предположить, что в дальнейших исследованиях, касающихся формирования ХБП при БА, будет продолжено изучение различных биомаркеров повреждения почек, которые также принимают участие в патогенезе БА. Например, изучение факторов роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor – FGF) – фактора, который, как известно, участвует как в ремоделировании бронхов при тяжелом течении БА [30], так и в развитии хронической болезни почек (исследования в этом направлении ведутся достаточно давно [31, 32]).

Заканчивая обзор, выскажем убеждение в том, что, в целом, бронхиальная астма может входить в круг так называемых факторов риска в отношении развития ХБП. Однако следует подчеркнуть, что, учитывая многоликость БА [33] как по клинико-патогенетическим вариантам (фенотипам) заболевания, так и по тяжести течения и разнообразию

лекарственных подходов, необходима определенная осторожность в конкретных выводах. Эта осторожность тем более важна в тех случаях, когда бронхиальная астма сочетается с другими заболеваниями, прежде всего, сердечно-сосудистыми, которые, как известно, являются традиционными факторами риска [34].

В этом отношении, кстати, интересна статья в формате «State-of-the-Art» [35], посвященная кардиопульмонально-ренальному взаимодействию или как авторы называют это взаимодействие «органному перекрестному взаимодействию» (organ crosstalk). Отметим, что концепция кардиоренальных взаимоотношений (кардиоренальный континуум) в качестве непрерывной цепи событий, составляющих своеобразный порочный круг, постулирована ранее А.В. Смирновым [5].

В научном познании смысл понятия «континуум» обычно встроен в методологию исследования, объединяя задачи исследования и в итоге – результаты [37]. Для клинической медицины главный результат – это успешное лечение и, прежде всего, социально-значимых распространенных неинфекционных заболеваний. Понимание последовательности, очередности (или первоочередности, если она существует) развития патологического состояния имеет не только теоретический интерес, но и делает вполне естественным и логичным постановку вопроса о наиболее раннем лечении взаимосвязанных заболеваний, а также о профилактике, включая практически всегда доклиническую [37].

Анализ тех немногочисленных исследований, которые к настоящему времени опубликованы, позволяет сделать вывод о неслучайном характере связи бронхиальной астмы и хронической болезни почек, в основе которой могут лежать общие патогенетические клеточные и молекулярные механизмы, реализующие, прежде всего, такие общепатологические процессы, как воспаление, оксидативный стресс, апоптоз, фиброзирование.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Минеев ВН, Трофимов ВИ, Садовникова О.М. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология* 2015; 19 (2): 27-32 [Mineev VN, Trofimov VI, Sadovnikova O.M. Bronhialnaia astma i khronicheskaiia bolezнь почек (obshchie mehanizmy). *Nephrology* 2015; 19 (2): 27-32]
2. Черноруцкий МВ. *Диагностика внутренних болезней*. Издание четвертое, переработанное и дополненное. Медгиз, 1953; 151 [Chernorutskii MV. *Diagnostika vnutrennikh bolezney*. Izdanie chetvertoe, pererabotannoe i dopolnennoe. Medgiz, 1953; 151]
3. Верткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС. Коморбид-

- ность. *Клин мед* 2012; (10):4-11 [Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotneykov AS. Komorbidnost'. *Clin med* 2012; (10):4-11]
4. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK et al. Adult Asthma and Risk of Coronary Heart Disease, Cerebrovascular Disease, and Heart Failure: A Prospective Study of 2 Matched Cohorts. *Am J Epidemiol* 2012; 176(11):1014-1024
5. Иванова ВА, Сорокина ЛН, Минеев ВН и др. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? *Пульмонология* 2014; (6):103-107 [Ivanov VA, Sorokina LN, Mineev VN i dr. Sochetanie bronhialnoi astmy i sacharnogo diabeta: sinergizm ili antagonizm? *Pulmonologiya* 2014; (6):103-107]
6. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3):7-15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kaiukov IG. Kardio-renalnyi kontinuum: patogenecheskie osnovy preventivnoi nefrologii. *Nephrology* 2005; 9(3):7-15]
7. Huang HL, Ho SY, Li CH et al. Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease. *BMC Pulm Med* 2014; 14:80
8. Liu DW, Zhen XG, Liang Y et al. Persistent asthma increases the risk of chronic kidney disease: a retrospective cohort study of 2354 patients with asthma. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(21):4093-4099
9. Минеев ВН, Зеленкова ЗА, Садовникова ОМ. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2015; (5):593-599 [Mineev VN, Zelenkova ZA, Sadovnikova OM. Skorost klubochkovoi filtratsii pri razlichnykh variantakh bronhialnoi astmy. *Pulmonologiya* 2015; (5):593-599]
10. Maaløe T, Schmidt EB, Svensson M et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on leukotriene B4 and leukotriene B5 production from stimulated neutrophil granulocytes in patients with chronic kidney disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011; 85(1):37-41
11. Минеев ВН, Васильева ТС, Кузьмина АА, Лалаева ТМ. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек: возможная патогенетическая роль воспалительных цитокинов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016; (2):56-60 [Mineev VN, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA, Lalaeva TM. Bronhial'naia astma i khronicheskaiia bolezn' pochk: vozmozhnaia patogenecheskaia rol' vospalitelnykh citokinov. *Immunopatologiya, allergol, infektol* 2016; (2):56-60]
12. Минеев ВН, Васильева ТС, Лалаева ТМ. Клубочковая фильтрация при бронхиальной астме: влияние адипокинов. *Пульмонология* 2016; (2):196-200 [Mineev VN, Vasil'eva TS, Lalaeva TM. Klubochkovaya filtratsiia pri bronhialnoi astme: vliianie adipokinov. *Pulmonologiya* 2016; (2):196-200]
13. Chuang PY, He JC. JAK/STAT signaling in renal diseases. *Kidney Int* 2010; 78(3):231-234
14. Минеев ВН, Сорокина ЛН, Трофимов ВИ. *Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигналикации*. ВВМ, СПб., 2010; 120 с [Mineev VN, Sorokina LN, Trofimov VI. *Fundamental'ny'e i klinicheskie aspekty JAK-STAT-signalizatsii*. ВВМ, СПб., 2010; 120 с]
15. Pang M, Ma L, Gong R et al. A novel STAT3 inhibitor, S31-201, attenuates renal interstitial fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78(3):257-268
16. Brosius FC 3rd, He JC. JAK inhibition and progressive kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(1):88-95
17. Смирнов АВ, Панина ИЮ, Петрищев НН и др. Значение аннексина-5 в оценке тяжести эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9(4):41-45. [Smirnov AV, Panina IU, Petrishchev NN i dr. Znachenie anneksina-5 v ocenke tyazesti endotelialnoi disfunktsii na doklinicheskoi stadii ateroskleroza u bolnykh hronicheskoi' bolezniiu pochk. *Nephrology* 2005; 9(4):41-45]
18. Эмануэль ВЛ, Мнускина ММ, Смирнов АВ и др. Аннексин-5 – биохимический маркер ранних сосудистых нарушений при хронической болезни почек. *Клин лаб диагностика* 2013; (4):9-10 [Emanuel VL, Mnutkina MM, Smirnov AV i dr. Anneksin-5 – biohimichesky marker rannih sosudistykh narusheniy pri hronicheskoy boleznii pochk. *Clin lab diagnostika* 2013; (4):9-10]
19. Минеев ВН, Васильева ТС, Нестерович ИИ. Скорость клубочковой фильтрации, готовность к апоптозу и поздний апоптоз лимфоцитов периферической крови при различных вариантах бронхиальной астмы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2016; (3):41-48 [Mineev VN, Vasil'eva TS, Nesterovich II. Skorost klubochkovoi' fil'tratsii, gotovnost' k apoptozu i pozdnii' apoptoz limfotsitov perifericheskoi' krovi pri razlichnykh variantakh bronhial'noi' astmy'. *Immunopatologiya, allergol, infektol* 2016; (3):41-48]
20. Комарова ОВ, Кучеренко АГ, Смирнов ИЕ, Цыгин АН. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2013; 12(5):104-107 [Komarova OV, Kucherenko AG, Smirnov IE, Tsygin AN. Dinamika sodержaniia sy'vorotochny'kh markerov apoptoza dlia ochenki prognoza khronicheskoi' boleznii pochk u detei'. *Voprosy' sovremennoi' pediatrii* 2013; 12(5):104-107]
21. Пак ЛБ, Дубиков АИ, Кабанцева ТА и др. Апоптоз и патология почек. *Нефрология* 2013; 17(4):36-43 [Pak LB, Dubikov AI, Kabantseva TA i dr. Apoptoz i patologiya pochk. *Nephrology* 2013; 17(4):36-43]
22. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A Background Paper prepared for the UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(Suppl.9):ix26-30
23. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Смирнов АВ. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I. *Нефрология* 2014; 18(4):25-35 [Proletov IAU, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkery' v diagnostike ostrogo povrezhdeniia pochk. Soobshchenie I. *Nephrology* 2014; 18(4):25-35]
24. Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Галкина ОВ и др. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатинозой, при первичных гломерулопатиях. *Тер арх* 2013; (6):10-16 [Proletov IAU, Saganova ES, Galkina OV i dr. Diagnosticheskaiia znachimost' tsistatina S i nei'trofil'nogo lipokalina, assotsiirovannogo s zhelatinazoi', pri pervichnykh glomerulopatiakh. *Ter arkh* 2013; (6):10-16]
25. Akelma AZ, Kanburoglu MK, Cizmeci MN et al. Level of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43(2):142-146
26. Cimerman N, Brguljan PM, Krašovec M et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000; 300(1-2):83-95
27. Shigemura M, Konno S, Nasuhara Y et al. Impact of asthmatic control status on serum cystatin C concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(8):1367-1371
28. Demir AD, Goknar N, Oktem F et al. Renal tubular function and urinary N-acetyl-β-d-glucosaminidase and kidney injury molecule-1 levels in asthmatic children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29(4):626-631
29. Анаев Э.Х. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха. *Новые лекарства и новости фармакотерапии* 2002; (2):9-11 [Anaev E'.KH. Markery' vospaleniia v kondensate vy'dy'haemogo vozduha. *Novy'e lekarstva i novosti farmakoterapii* 2002; (2):9-11]
30. Bissonnette ÉY, Madore AM, Chakir J et al. Fibroblast growth factor-2 is a sputum remodeling biomarker of severe asthma. *J Asthma* 2014; 51(2):119-126
31. Böttinger EP, Bitzer M. TGF-beta signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(10):2600-2610
32. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of TGF-β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012; 347(1):141-154
33. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Под ред. Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. Нордмедиздат, СПб., 2011; 344 с. [Mnogolikaia bronhial'naia astma, diagnostika, lechenie i profilaktika. Pod red. GB. Fedoseeva, VI. Trofimova, MA. Petrovoi', SPb.: Nordmedizdat,

2011; 344 s]

34. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Коллектив авторов (А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов, А.Н. Цыгин, А.М. Шутов). Левша, СПб., 2012 [Natsionalnye rekomendatsii. Chronicheskaya bolezнь почек: osnovnye printcity skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniiu. Kollektiv avtorov (A.V. Smirnov, E.M. Shilov, V.A. Dobronravov, I.G. Kaiukov, I.N. Bobkova, M.Iu. Shvetcov, A.N. Tsygin, A.M. Shutov). Levsha. SPb., 2012]

35. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW et al. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(22):2433-2448

36. Минеев ВН. Континуумы в клинической медицине *Мед академический журнал* 2016; 16(3):19-28 [Mineev VN. Kontinuumy v klinicheskoi meditsine *Med akademicheskii zhurnal* 2016; 16(3):19-28]

Сведения об авторах:

Проф. Минеев Валерий Николаевич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии, доктор медицинских наук. Тел.: 8 (921) 359-62-95, E-mail: vnmineev@mail.ru

Prof. Valeriy N. Mineev, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: 8(921)359-62-95, E-mail vnmineev@mail.ru

Васильева Татьяна Сергеевна, врач общей практики, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8 (921) 359-62-95, E-mail: tosa14@rambler.ru

Vasiljeva Tatyana Sergeevna, General practitioner

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone: 8(921) 359-62-95, E-mail: tosa14@rambler.ru

Деев Дмитрий Михайлович, клинический ординатор

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 10. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии. Тел.: 8 (911) 269-96-73, E-mail: dd_nk@mail.ru

Dmitry M. Deev, resident physician

197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Hospital Therapy. Phone 8(911)2699673, E-mail: dd_nk@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.02.17 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.

© В.Ю.Перфильев, Я.Ф.Зверев, А.Ю.Жариков, 2017
УДК 616.613-003.7-02 : 61.001.57
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-48-54

В.Ю. Перфильев, Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков

УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ УРАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА И ПОДХОДЫ К ЕГО МОДЕЛИРОВАНИЮ

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

V.Yu. Perfiliev, Ya.F. Zverev, A.Yu. Zharikov

CONDITIONS OF URATE NEPHROLITHIASIS AND APPROACHES TO ITS MODELING

Department pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре описаны патофизиологические факторы, способствующие развитию уратного нефролитиаза. Представлены различные подходы к его моделированию. Отмечены наиболее выгодные методики с позиции современных представлений о патогенезе заболевания.

Ключевые слова: уратная нефропатия, модель уратного нефролитиаза.

ABSTRACT

The review describes the pathophysiological factors that contribute to the development of uric acid nephrolithiasis. Different approaches to its modeling are presented. Noted the most favorable methods from the standpoint of modern concepts of the disease pathogenesis.

Key words: Urate nephropathy, model urate nephrolithiasis.

Патофизиологические факторы, способствующие развитию уратного нефролитиаза

Первым исследователем, описавшим мочевую кислоту, является Karl Scheel. Произошло это в 1776 году, когда из конкремента, обнаруженного в мочевом пузыре, он выделил вещество с кислотными свойствами. Karl Scheel назвал его «литической кислотой». George Pearson и Antoine Fourcay позднее переименовали «литическую кислоту» в «мочевую», чтобы подчеркнуть наличие этого вещества в нормальной моче и его отсутствие в других камнях мочевого тракта [1].

У человека и других высших приматов мочевая кислота – конечный продукт пуринового метаболизма в связи с отсутствием у них функционирующего печеночного пероксисомального фермента уриказы (уратоксидазы). Это обусловлено рядом мутаций гена, кодирующего ее функциональную активность, произошедших в ходе эволюционного развития [2]. У большинства млекопитающих фермент уратоксидаза активен и обеспечивает

конверсию плохо растворимой мочевой кислоты в хорошо растворимый аллантиин, который, в свою очередь, через аллантаиновую кислоту с помощью аллантаиназы и аллантаиказы деградирует до мочевины и гипоксантина [3]. Отсутствие активной уриказы у человека ведет к значительному повышению уровня солей МК, прежде всего мононатриевого урата, в плазме крови, что обеспечивает предрасположенность человека к развитию подагры и уратного нефролитиаза [4]. Его концентрация в крови у человека находится в пределах от 2,5 до 7,0 мг/дл (147–420 мкмоль/л), в то время как у других млекопитающих этот показатель в 5–20 раз меньше [1, 5–9].

Существуют несколько условий, определяющих развитие уратного нефролитиаза. Первое – наличие хотя бы одного или нескольких из следующих факторов: чрезмерно кислый pH мочи, гиперурикемия и гиперурикозурия, сниженный объем образующейся мочи. Второе – наличие ряда сопутствующих заболеваний и состояний, таких как подагра, сахарный диабет 2-го типа, а также метаболический синдром (МС) или его отдельные компоненты [10].

Перфильев В.Ю. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45, E-mail: 1991PS@mail.ru.

Неспецифическим и универсальным фактором, способствующим образованию всех типов почечных конкрементов, является низкий объем мочи [11, 12]. В связи с ограниченной растворимостью мочевой кислоты повышение её концентрации при сниженном объеме мочи приводит к пересыщению МК и созданию условий, способствующих осаждению МК и моонатриевого урата [13, 14].

Следствием возрастания содержания урата в крови является увеличение его экскреции с мочой с развитием гиперурикозурии. T.Yü и A.Gutman в своей работе показали строгую линейную зависимость между концентрацией мочевой кислоты в плазме крови и уратным нефролитиазом. У пациентов с уровнем МК в плазме ниже 7 мг/дл микролиты определялись лишь в 9,9% случаев, а при увеличении концентрации МК в плазме до 13 мг/дл и выше, конкременты определялись уже в 53% случаев [15]. Позже многие исследователи подтвердили эти результаты и пришли к выводу о том, что подагра является фактором повышенного риска образования почечных камней [16–19].

Помимо подагры, существуют другие состояния, которые сопровождаются увеличением экскреции МК с мочой. Среди них следует выделить генетический дефект фермента гипоксантингуанинфосфорибозил-трансферазы (синдром Леша–Нихена). Этот фермент предотвращает клеточное разрушение пуринов, а нарушение его активности приводит к развитию тяжелой гиперурикемии [5, 20, 21]. Некоторые наследственные заболевания также характеризуются гиперурикемией и могут сопровождаться развитием уратного нефролитиаза. Среди них болезнь Вильсона–Коновалова, Хартнапа, Гирке, синдромы Келли–Зигмиллера, Фанкони [22–25]. Гиперурикемия может развиваться на фоне химиотерапии при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях вследствие катаболизма опухолевых клеток, гемолитической и серповидно-клеточной анемии, полицитемии и псориаза в результате усиленного клеточного оборота [20, 21, 26]. Кроме того, гиперурикемия может быть следствием длительного применения ряда лекарственных препаратов, к которым относятся тиазидовые и петлевые диуретики, ингибиторы карбоангидразы, ряд нестероидных противовоспалительных препаратов, некоторые антибиотики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, статины, современные противовирусные средства [5, 27].

Не менее важным патогенетическим фактором, способствующим образованию уратных кам-

ней, является гиперурикозурия. При увеличении концентрации МК в первичной моче создаются хорошие условия для ее преципитации в почечном интерстиции с последующей кристаллизацией [5, 28].

К развитию гиперурикозурии могут приводить как генетические причины, так и воздействие приобретенных факторов. Врожденная гиперурикозурия может возникать вследствие нарушений почечного транспорта урата по причине мутаций почечных транспортеров МК [21, 29–31]. Приобретенная гиперурикозурия может быть обусловлена диетой, богатой пуринами, и применением урикозурических лекарственных средств, таких как пиразинамид, пробеницид, бензбромарон, сульфинпиразон, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота в больших дозах, лозартан, фенофибрат, аторвастатин [21, 32–36].

Главным условием формирования уратных микролитов является ацидификация мочи. В крови, рН которой составляет 7,34–7,36, МК находится в ионизированном состоянии в форме растворимого моонатриевого урата. Попадая в условия чрезмерно кислой мочи ($\text{pH} \leq 5,5$), МК становится в 20 раз менее растворимой, чем моонатриевый урат, что резко увеличивает преципитацию и способствует образованию конкрементов [21, 23, 37–40]. К возникновению повышенной ацидификации мочи могут привести нарушение буферной емкости мочи и повышение образования титруемых кислот [40–43].

Подходы к моделированию уратного нефролитиаза

Необходимость детального изучения любой патологии требует наличия адекватной экспериментальной модели на лабораторных животных. Присутствие активной уриказы у большинства млекопитающих обуславливает низкий уровень МК в плазме, что делает их использование в качестве экспериментальной модели уратного нефролитиаза весьма затруднительным.

Несмотря на то, что уратный нефролитиаз хорошо известен с античных времен, серьезных попыток воссоздать эту патологию не предпринималось вплоть до 90-х годов XIX века, когда O. Minkowski, изучая влияние пищи, богатой адеином, на организм собак, отметил появление у них почечных конкрементов [44]. Он предположил, что введение предшественников синтеза МК в организм животного извне должно привести к повышению ее синтеза и, как следствие, отложению МК в почках. Исследователь полагал, что камни, которые он фиксировал у собак, состояли из МК и описывал их в виде мелких депозитов,

которые преимущественно располагались на границе коркового и мозгового слоя почек.

Однако в 1950 г. А. Bendich опубликовал работу, где он с помощью хроматографии доказал, что при введении аденина млекопитающим в почках образуются не уратные камни, а конкременты, которые состоят из 2,8-дигидроксиаденина (2,8-ДГА) [45]. 2,8-ДГА – метаболический продукт, который в обычных условиях у человека не встречается. В норме у человека аденин трансформируется в аденозинмонофосфат под действием фермента аденин-фосфорибозилтрансферазы. У людей выявлена редкая наследственная аутосомно-рецессивная патология, при которой аденин не может преобразовываться в аденозинмонофосфат вследствие дефекта аденин-фосфорибозилтрансферазы. В результате аденин с помощью фермента ксантиноксидазы превращается в плохо растворимый 2,8-ДГА, который откладывается в почках [46]. Результаты, которые продемонстрировал А. Bendich, подтвердила группа исследователей под руководством Т. Yokozawa. С 1976 по 1985 год она опубликовала серию работ, в которых крысам длительно вводился аденин [47–52]. Уже на 6-й день эксперимента авторы обнаружили в почках депозиты, которые в основном были замечены в просветах и клетках канальцев, а также в почечном интерстиции. Кроме того, они отмечали отложения кристаллов в мочевом пузыре и моче. В почечных клубочках и других органах крыс отложений микролитов не наблюдалось. С увеличением продолжительности эксперимента количество депозитов значительно возрастало. Длительное введение аденина крысам также приводило к существенному повышению уровня МК в плазме на 6-е сутки до $2,3 \pm 0,09$ мг/дл против $1,94 \pm 0,10$ в контрольной группе. Но экскреция МК с мочой у таких животных снижалась. Однако при проведении анализа микролитов авторы установили, что они состоят из 2,8-ДГА [53].

Попутно отметим недавнюю работу, которая опубликована в 2013 году [54]. Она также посвящена изучению влияния аденина на почки у крыс. Как и предполагалось, у всех животных, получавших аденин, авторы отметили повышение концентрации МК в плазме, но описали лишь воспалительные и фиброзные изменения в почках. При этом о наличии каких-либо конкрементов в почках лабораторных животных не сообщается.

Таким образом, введение аденина крысам может служить моделью заболевания человека, связанного с генетическим дефектом аденин-фосфорибозилтрансферазы и сопровождающего гиперурикемией.

S. Adachi и соавт. изучали влияние множества предшественников МК на способность гепатоцитов мышей синтезировать МК [55]. Они продемонстрировали на культуре клеток печени мышей AML12 увеличение продукции МК гепатоцитами после добавления прекурсоров или пуриновых нуклеотидов в среду инкубации. Причем максимальная продукция МК гепатоцитами наблюдалась при добавлении в культуру клеток ксантина – продукта пуринового катаболизма, прямого предшественника МК (270 ммоль/мг протеина). На мышинной модели *in vivo* цитируемые авторы показали, что одновременное однократное введение инозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата в дозе 400 мг/кг через 2 ч приводило к повышению уровня МК в плазме до 180 ммоль (5 мг/дл).

Исторический интерес представляет работа F.H. Epstein и G. Pigeon, опубликованная в 1964 году. Авторы вызывали острое поражение почек собак, путем непродолжительного в течение 90 мин внутривенного вливания урата лития, однако добиться отложения уратных микролитов за столь короткий срок им не удалось [56].

В 60-х годах XX века В. Stavric и соавт. предложили первую успешную модель уратной нефропатии у крыс [57]. В своих опытах они скармливали молодым крысам стандартную лабораторную смесь с добавлением МК и родственного соединения оксониевой кислоты (ОК). Последняя конкурентно ингибирует уриказу крыс, предотвращая тем самым деградацию МК до хорошо растворимого аллантаина. У животных, получавших МК и ОК в течение 3–4 нед, развивались гиперурикемия, гиперурикозурия, отмечались воспалительные изменения в почечной ткани, а также формировались уратные конкременты. Причем почечное повреждение было максимально выражено в почечном сосочке [58]. Позднее в своих исследованиях ряд авторов успешно использовали данную модель.

В 1975 году J. Waisman с помощью электронной микроскопии подробно описал морфологические изменения, происходящие в почке у крыс, получавших оксониевую и мочевую кислоты [59]. Почечные канальцы были значительно расширены, а в собирательных трубках выявлялись депозиты МК. Важно отметить, что были обнаружены признаки, указывающие на то, что при этом почечные эпителиальные клетки поглощают уратные кристаллы, а это вносит свой вклад в дальнейшее развитие воспалительного повреждения ткани. Это согласуется с рядом литературных данных, зафиксировавших сходные изменения в дру-

гих органах и тканях. Установлено, например, что синовиальные покровные клетки в коленном суставе собак, а также нейтрофилы человека быстро поглощают кристаллы мононатрия урата [60–62].

В 2000 году Y.G. Kim и соавт. изучили роль фактора, ингибирующего миграцию макрофагов в развитии уратного нефролитиаза на экспериментальной модели длительного совместного введения мочевой и оксониевой кислот крысам [63]. Было установлено, что образование интратенальных гранул вокруг кристаллов МК может быть обусловлено реакцией гиперчувствительности замедленного типа, опосредованной фактором, ингибирующим миграцию макрофагов.

Интересно отметить, что введение крысам только оксоната без добавления МК в течение 7 нед индуцировало лишь легкую гиперурикемию до 1,7–3,0 мг/дл (100–120 ммоль), что вызывало слабую воспалительную реакцию, фиброз, легкое тканевое повреждение, нарушение почечной функции и системную гипертензию, несмотря на отсутствие внутривисцерального отложения кристаллов МК [64–67].

На фоне бурного развития геномной инженерии в 1994 г. X. Wu и соавт. опубликовали работу, в которой описали альтернативный метод моделирования уратного нефролитиаза на мышах. Исследователи с помощью геномной рекомбинации мышинных ES-клеток создали трансгенных животных, имеющих мутацию в локусе гена, отвечающего за синтез уриказы [68]. Это привело к десятикратному повышению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, резко выраженной гиперурикемии и обструктивной нефропатии за счет образования уратных микролитов внутри просвета канальцев. Однако полная утрата активности уриказы обусловила значительную летальность животных – 65% мышей не доживали до зрелого возраста, что, по существу, сделало данный метод неприемлемым. Кроме того, результаты этого исследования указывают на то, что уриказа играет жизненно важную роль в клиренсе МК у мышей.

Принимая во внимание тот факт, что лишь 30% МК элиминируется из организма посредством желудочно-кишечного тракта, а 70% – экскретируется почками, становится ясно, что развитие гиперурикемии в значительной степени зависит от изменений движения урата в почках [69]. Поэтому на протяжении многих десятков лет исследователей волнует проблема почечного транспорта мочевой кислоты.

За последние 70 лет взгляды на эту проблему существенно менялись. В 40-х годах XX века

считалось, что МК в почках подвергается только фильтрации [70], в 1950 г. в лаборатории Роберта Берлинера доказали, что в почках она также подвергается активной канальцевой реабсорбции [71]. Позже, в 1961 году A.B. Gutman и T.F. Yu сформулировали трехкомпонентную модель почечного транспорта урата, согласно которой мочевая кислота, профильтровавшись в клубочках, подвергается активной реабсорбции, а затем активной секреции в проксимальных канальцах почек [72]. В настоящее время лидирует четырехкомпонентная модель транспорта МК в почках, согласно которой конечная экскреция составляет 10–12% от величины профильтровавшейся в клубочке мочевой кислоты [10, 73].

В начале XXI века были идентифицированы ряд белков-переносчиков, ответственных за транспорт МК через биологические мембраны в почке, а также других органах. Это сделало возможным новый подход к моделированию уратной нефропатии – изменение активности специфических транспортеров МК. Примером этого может служить работа, опубликованная в 2013 году коллективом авторов под руководством F. Preitner, в которой были продемонстрированы мыши с печень-специфической аблацией GLUT9, уратного транспортера, который в почках переносит урат через базальную мембрану эпителиоцита, а в печени обеспечивает его доступ к уриказе (LY9KO мыши) [9]. Интересно, что изначально GLUT9 считался исключительно транспортером глюкозы и фруктозы, но сегодня установлено, что его транспортная активность в отношении урата значительно выше [74, 75].

Блокада GLUT9 у мышей путем трехкратного введения тамоксифена в дозе 1 мг не позволила достигнуть гиперурикемии, сопоставимой с таковой у человека, а уровень МК в плазме таких животных был недостаточно высоким (120 ммоль). Аналогичного результата возможно добиться введением оксониевой кислоты крысам. Интересно отметить, что у мышей LY9KO на этом фоне, в отличие от крыс, получавших ОК, не развивается почечное воспаление: на фоне лёгких изменений почечной функции (снижалась концентрационная способность почек) не было изменений уровня плазменного креатинина или морфологических нарушений [76]. Такое противоречие между этими моделями может быть обусловлено разницей в экспериментальных подходах, а также некоторым различием физиологии использованных лабораторных животных. Несмотря на повышение уровня МК в плазме у мышей, нокаутных по печень-

специфическому GLUT 9, эти величины были еще малосопоставимы с таковыми у человека. Для увеличения урикемии LY9KO мышам F. Preitner и соавт. в течение 3 дней вводили инозин, метаболический прекурсор урата [76]. В результате у таких мышей к 3-му дню удавалось повысить уровень МК в плазме до 150–200 ммоль. Однако это не приводило к образованию уратных микролитов в почках. Используя свою модель, добиться отложения уратных микролитов в почках им удалось лишь у мышей LY9KO, которые, помимо 3-дневного введения инозина в течение 6 нед, получали богатую жирами пищу. У них уровень pH мочи снижался до 5,6, и отмечалось обширное образование мочекислых камней с развитием обструктивной ОПН [77]. Заметим, что путем длительного совместного введения мочевой и оксониевой кислот крысам удалось добиться аналогичного эффекта [63,78].

Таким образом, подходы к моделированию уратной нефропатии можно условно разделить на следующие группы:

1. Введение животным солей МК извне.
2. Использование прекурсоров МК.
3. Нарушение активности фермента уриказы путем ее ингибирования специфическим веществом-блокатором (оксониевая кислота) или выключением гена, ответственного за ее активность.
4. Нарушение доступа МК к ферменту уриказы в печени путем инактивации специфического переносчика урата, что приведет к накоплению солей МК в плазме.

Очевидно, что не все из предложенных подходов возможно использовать для адекватного воспроизведения заболевания человека. Генетическая модель ингибирования уриказы у мышей не пригодна для изучения новых подходов к фармакотерапии уратного нефролитиаза, так как экспериментальные животные погибают, не достигнув зрелого возраста. Селективное нарушение транспорта МК через мембраны представляет определенный интерес, однако такая модель, тем не менее, оставляет уриказу активной, чего у человека не происходит. Введение прекурсоров МК также может быть перспективным направлением, однако важно понимать, что не все прекурсоры подходят для формирования уратных камней, наиболее выгодно в данном качестве выглядит ксантин.

С точки зрения патогенеза уратного нефролитиаза, в большей степени таковому заболеванию у человека соответствует фармакологическая модель ингибирования уриказы у крыс путем совместного длительного введения мочевой и оксо-

ниевой кислот. Эта модель связана с описанными выше особенностями метаболизма пуринов у человека и была использована нами в дальнейших исследованиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Advances in chronic kidney disease* 2012; 19 (6): 358-371
2. Wu X et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *Journal of molecular evolution* 1992; 34 (1): 78-84
3. Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology* 2010; 49 (11): 2010-2015
4. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009; 48: ii2-ii8
5. Пытель ЮА, Золотарев ИИ. Уратный нефролитиаз. *Медицина*, М., 1995; 176 с [Pytel' YUA, Zolotarev II. Uratnyj nefrolitiaz. M.: Medicina, 1995; 176 s]
6. Burns CM, Wortmann RL. Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In: Faci AS, Longo DL, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Principles of Internal Medicine*, McGraw-Hill, New York, 2012: 215-219
7. Kratzer JT, Lanaspa MA, Murphy MN et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111 (10): 3763-3768
8. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis *The Lancet Neurology* 2015; 14 (2): 183-193
9. Preitner F et al. Urate-induced acute renal failure and chronic inflammation in liver-specific Glut9 knockout mice *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2013; 305 (5): F786-F795
10. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современный взгляд на механизмы развития уратного нефролитиаза. *Клин нефролог* 2015; (5-6): 39-47 [Zverev YaF, Bryuhanov VM. Sovremennyy vzglyad na mekhanizmy razvitiya uratnogo nefrolitiaz. Klin nefrolog 2015; (5-6): 39-47]
11. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ. и др. Влияние питьевого режима на движущие силы кристаллизации при экспериментальном нефролитиазе. *Урология* 2011; 1: 6-11 [Bryuhanov VM, Zverev YAF, Lampatov VV i dr. Vliyaniye pit'evykh rezhimov na dvizhushchie sily kristallizatsii pri ehksperimental'nom nefrolitiaz. Urologiya 2011; 1: 6-11]
12. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология* 2009; 13 (1): 39-50 [Zverev YAF, Bryuhanov VM, Lampatov VV, Zharikov AYU. Sovremennyye predstavleniya o roli fiziko-himicheskikh faktorov v patogeneze kal'cievogo nefrolitiaz. Nefrologiya 2009; 13 (1): 39-50]
13. Atan L et al. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology* 2005; 65 (5): 858-861
14. Robertson WG. Renal stones in the tropics. *Seminars in nephrology* 2003; 23 (1): 77-87
15. Yu TF, Gutman A.B. Uric acid nephrolithiasis in gout. *Annals of internal medicine* 1967; 67 (6): 1133-1148
16. Барскова ВГ, Мукагова МВ. Современные представления о патогенезе и методах коррекции уратного нефролитиаза у больных подагрой. *Современная ревматология* 2011; 4: 39-43 [Barskova VG, Mukagova MV. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze i metodah korrektsii uratnogo nefrolitiaz u bol'nykh podagroy. Sovremennaya revmatologiya 2011; 4: 39-43]
17. Alvarez-Nemegyei J et al. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *The Journal of rheumatology* 2005; 32 (11): 2189-2191
18. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 40 (1): 37-42
19. Kramer HJ et al. The association between gout and

- nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney international* 2003; 64 (3): 1022-1026
20. Davidson MB et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *The American journal of medicine* 2004; 116 (8): 546-554
21. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Uric acid nephrolithiasis. *Current rheumatology reports* 2007; 9 (3): 251-257
22. Руденская ГЕ, Захарова ЕЮ, Бессонова ЛА и др. Синдром Леша-Найхана: фенотипическое разнообразие и ДНК-диагностика. *Медицинская генетика* 2010; 9 (9): 41-48 [Rudenskaya GE, Zaharova EYU, Bessonova LA i dr. Sindrom Leshi-Najhana: fenotipicheskoe raznoobrazie i DNK-diagnostics. *Medicinskaya genetika* 2010; 9 (9): 41-48]
23. Ngo TC, Assimos DG. Uric acid nephrolithiasis: recent progress and future directions. *Reviews in urology* 2007; 9 (1): 17
24. Talente GM et al. Glycogen storage disease in adults. *Annals of internal medicine* 1994; 120 (3): 218-226
25. Wilson JM, Young AB, Kelley WN. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: the molecular basis of the clinical syndromes. *New England Journal of Medicine* 1983; 309 (15): 900-910
26. Tsimberidou A, Keating MJ. Hyperuricemic syndromes in cancer patients *Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy*. Karger Publishers, 2004; 147: 47-60
27. Burckhardt G. Drug transport by organic anion transporters (OATs). *Pharmacology & therapeutics* 2012; 136 (1): 106-130
28. Mullin JW. Nucleation. In: *Crystallization*. Butterworth-Heinemann, Oxford. 1993; 172-201
29. Anzai N et al. Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies. *Clinical and experimental nephrology* 2012; 16 (1): 89-95
30. Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Current rheumatology reports* 2012; 14 (2): 179-188
31. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *The Journal of clinical investigation* 2010; 120 (6): 1791-1799
32. Bach MH, Simkin PA. Uricosuric drugs: the once and future therapy for hyperuricemia? *Current opinion in rheumatology* 2014; 26 (2): 169-175
33. Endou H, Anzai N. Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids* 2008; 27 (6-7): 578-584
34. Richette P, Garay R. Novel drug discovery strategies for gout. *Expert opinion on drug discovery* 2013; 8 (2): 183-189
35. Torralba KD, Jesus E, Rachabattula S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *International journal of rheumatic diseases* 2012; 15 (6): 499-506
36. Villegas R et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2012; 22 (5): 409-416
37. Кадыров ЗА, Истратов ВГ, Сулейманов СИ. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза мочекаменной болезни. *Урология* 2006; 5: 98-102 [Kadyrov ZA, Istratov VG, Sulejmanov SI. Nekotorye voprosy etologii i patogeneza mochekamennoj bolezni. *Urologiya* 2006; 5: 98-102]
38. Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Current rheumatology reports* 2014; 16 (2): 1-8
39. Menon M, Resnick MI. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, and medical management. In: *Walsh PC*, ed. *Campbell's Urology*, 8th ed. Saunders, Philadelphia. 2002; 3229-3305
40. Sakhaee K. Recent advances in the pathophysiology of nephrolithiasis. *Kidney international* 2009; 75 (6): 585-595
41. Вандер А. Физиология почек. Под ред. Ю.В.Наточина (Пер с англ. Г.А. Лапис), Питер, СПб., 2000. 256 с. (Renal physiology. Ed. Yu.V.Natochina (Translated from English G.A.Lapis). St Petersburg: Piter, 2000. 256. [Vander A. Fiziologiya pochek. Pod red. YU.V.Natochina (Per s angl. G.A. Lapisa), Piter, SPb., 2000. 256 c. (Renal physiology. Ed. Yu.V.Natochina (Translated from English G.A.Lapis). St Petersburg: Piter, 2000. 256.]
42. Kamel KS, Cheema-Dhadli S, Halperin ML. Studies on the pathophysiology of the low urine pH in patients with uric acid stones. *Kidney international* 2002; 61 (3): 988-994
43. Sakhaee K et al. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney int* 2002; 62(3): 971-979
44. Minkowski O. Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure bei Säugethieren. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1898; 41 (6): 375-420
45. Bendich A et al. The direct oxidation of adenine in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 1950; 183 (1): 267-277
46. Simmonds HA, Van Acker KJ. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency: 2, 8-dihydroxyadenine lithiasis. *Metabolic basis of inherited disease* Edited by John B. Stanbury et al. 1983
47. Yokozawa T et al. Adenine-induced hyperuricemia and renal damage in rats. *Journal of the agricultural chemical society of Japan* 1982; 56 (8): 655-663
48. Yokozawa T et al. Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron* 1986; 44 (3): 230-234
49. Yokozawa T et al. Influence of dietary purine on the level of uric acid in the serum and urine. *J Jpn Soc Food Nutr* 1981; 34: 35-41
50. Yokozawa T et al. Metabolic effects of dietary adenine in rats *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan* 1981
51. Yokozawa T et al. Metabolic effects of dietary purine and pyrimidine bases in rats. *Agricultural and biological chemistry* 1983; 47 (6): 1297-1304
52. Yokozawa T, Oura H, Koizumi F 2, 8-Dihydroxyadenine urolithiasis induced by dietary adenine in rats. *Nihon Jinzo Gakkai shi* 1985; 27 (3): 371-378
53. Yokozawa T, Zheng PD, Oura H. Biochemical features induced by adenine feeding in rats. Polyuria, electrolyte disorders, and 2, 8-dihydroxyadenine deposits. *Journal of nutritional science and vitaminology* 1984; 30 (3): 245-254
54. Diwan V et al. Adenine-induced chronic kidney and cardiovascular damage in rats. *Journal of pharmacological and toxicological methods* 2013; 68 (2): 197-207
55. Adachi S, Yoshizawa F, Yagasaki K. Assay systems for screening food and natural substances that have anti-hyperuricemic activity: uric acid production in cultured hepatocytes and purine bodies-induced hyperuricemic model mice. *Cytotechnology* 2016; 1-8
56. Epstein FH, Pigeon G. Experimental urate nephropathy: studies of the distribution of urate in renal tissue. *Nephron* 1964; 1 (3): 144-157
57. Stavric B, Johnson WJ, Grice HC. Uric Acid Nephropathy An Experimental Model. *Experimental Biology and Medicine* 1969; 130 (2): 512-516
58. Stavric B et al. Uric acid kidney stones induced in rats by oxonic acid, a uricase inhibitor. *Investigative urology* 1973; 11 (1): 3
59. Waisman J et al. Acute hyperuricemic nephropathy in rats. An electron microscopic study. *The American journal of pathology* 1975; 81 (2): 367
60. Hoffstein S, Weissmann G. Mechanisms of lysosomal enzyme release from leukocytes. *Arthritis & Rheumatism* 1975; 18 (2): 153-165
61. Schumacher HR, Phelps P, Agudelo CA. Urate crystal induced inflammation in dog joints: sequence of synovial changes. *The Journal of rheumatology* 1974; 1 (1): 102
62. Schumacher HR, Phelps P. Sequential changes in human polymorphonuclear leukocytes after urate crystal phagocytosis. An electron microscopic study. *Arthritis & Rheumatism* 1971; 14 (4): 513-526
63. Kim YG et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Molecular Medicine* 2000; 6 (10): 837
64. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine* 2008; 359 (17): 1811-1821
65. Mazzali M et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38 (5): 1101-1106
66. Mazzali M et al. Hyperuricemia induces a primary renal

arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2002; 282 (6): F991-F997

67. Wang R et al. Siwu decoction attenuates oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Chinese Journal of Natural Medicines* 2016; 14 (7): 499-507

68. Wu X et al. Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994; 91 (2): 742-746

69. Халфина ТН, Максудова АН, Абдракипов РЗ. Современный взгляд на патогенетические механизмы гиперурикемии. *Практическая медицина* 2012; 8 (64): 66-67 [Halfina TN, Maksudova AN, Abdrakipov RZ. Sovremennyy vzglyad na patogeneticheskie mekhanizmy giperurikemii. *Prakticheskaya medicina* 2012; 8 (64): 66-67]

70. Martin NE, Nieto VG. Hypouricemia and tubular transport of uric acid. *Nefrologia* 2011; 31 (1): 44-50

71. Berliner RW et al. The renal mechanism for urate excretion in man. *Journal of Clinical Investigation* 1950; 29 (4): 396

72. Gutman AB, Yu TF. A three-component system for regulation of renal excretion of uric acid in man. *Transactions of the Association of American Physicians* 1961; 74: 353

73. Levinson DJ, Sorensen LB. Renal handling of uric acid in normal and gouty subject: evidence for a 4-component system. *Annals of the rheumatic diseases* 1980; 39 (2): 173-179

74. Anzai N et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *Journal of Biological Chemistry* 2008; 283 (40): 26834-26838

75. Bibert S et al. Mouse GLUT9: evidences for a urate uniporter. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2009; 297 (3): F612-F619

76. Preitner F et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106 (36): 15501-15506

77. Preitner F et al. Urate-induced acute renal failure and chronic inflammation in liver-specific Glut9 knockout mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2013; 305 (5): F786-F795

78. Feig DI et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for

treatment? *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 17 (4): S69-S73

Сведения об авторах:

Перфильев Вячеслав Юрьевич

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45. E-mail 1991PS@mail.ru.

Perfilev Y. Vyacheslav

Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-59, +7 (923) 566-52-45, E-mail 1991PS@mail.ru.

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-68.

Prof. Yakov F. Zverev DMedSci.,

Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, the Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-68, E-mail zver@asmu.ru.

Проф. Жариков Александр Юрьевич, д-р биол. наук

656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: +7 (3852) 24-18-68, e-mail: zharikov@agmu.ru.

Prof. Alexander Yu. Zharikov DBiolSci.

Affiliations: 656038, Russia, Barnaul, Lenin Avenue 40, the Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: +7 (3852) 24-18-68, E-mail: zharikov@agmu.ru.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 23.12.16 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.

© И.А.Васильева, А.В.Смирнов, 2017
УДК 616.61-036.12-02 : 621.039
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60

И.А. Васильева¹, А.В. Смирнов^{1,2}

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПРИ ПОМОЩИ ОПРОСНИКА KDQOL-SF™

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ²Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

I.A. Vasilieva¹, A.V. Smirnov^{1,2}

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS USING THE KDQOL-SF™ QUESTIONNAIRE

¹Research Institute of Nephrology, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; ²Department of Propaedeutics of Internal diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить качество жизни (КЖ) больных, находящихся на лечении гемодиализом (ГД), при помощи опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), включающего специфические для диализной терапии разделы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** При помощи опросника KDQOL-SF обследовали 192 больных, находившихся на лечении ГД. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что больных на ГД отличает низкая удовлетворенность трудоустройством – 0,0 [0,0–50,0] (Me[IQR]) по шкале «трудового статуса». Установлен низкий балл по шкале «бремя заболевания почек» – 31,3 [18,8–50,0]. Наиболее высокие оценки получены по шкалам «когнитивных функций» – 86,9 [66,7–93,3], «качества социального взаимодействия» – 80,0 [66,7–93,3], «социального функционирования» – 62,5 [50,0–87,5], «психического здоровья» – 60,8±18,1 (M±SD). Среди наиболее значимых стресс-факторов – ограниченная возможность путешествовать и ограничения в потреблении жидкости (74% и 66% больных соответственно). Наиболее часты жалобы на мышечные боли (50% больных), повышенную утомляемость (45%), головокружение (44%), зуд (41%), одышку (40%), сухость кожи (34%). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Опросник KDQOL-SF, заполнение которого занимает не более 15–20 минут, дает важную информацию о лимитированных возможностях и наиболее актуальных потребностях диализных пациентов.

Ключевые слова: качество жизни, гемодиализ, KDQOL-SF.

ABSTRACT

THE AIM. To assess quality of life (QOL) of hemodialysis (HD) pts using the Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) questionnaire. **PATIENTS AND METHODS.** The KDQOL-SF questionnaire was administered to one hundred and ninety two HD pts. **RESULTS.** It was shown that HD pts experienced low satisfaction with the employment – 0,0 [0,0–50,0] (Me[IQR]) on the scale of «work status». A low score on the scale of «burden of kidney disease» was registered – 31,3 [18,8–50,0]. The highest scores were obtained on the scales of «cognitive functioning» 86,9 [66,7–93,3], «quality of social interaction» – 80,0 [66,7–93,3], «social functioning» – 62,5 [50,0–87,5], mental health – 60,8±18,1 (M±SD). Among the most significant stress factors – limited ability to travel and fluid restriction (74% and 66% of pts, respectively). The most bothersome problems were muscle soreness (50% больных), fatigue (45%), dizziness (44%), itchy skin (41%), shortness of breath (40%), dry skin (34%). **CONCLUSION.** The KDQOL-SF questionnaire which takes about 20 minutes to complete provides important information about the limited opportunities and major concerns of dialysis patients.

Key words: quality of life, hemodialysis, KDQOL-SF.

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) пациента служит одним из важных критериев эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий. Показатели КЖ позволяют составить представление о том, считает ли больной свою жизнь полноценной, и, если нет,

то какова степень неудовлетворенности жизнью. Для оценки связанного со здоровьем КЖ широко используются так называемые общие опросники [1–3], которые позволяют составить представление об основных аспектах КЖ пациентов определенной нозологии, проводить сравнения со здоровой популяцией и с различными группами больных. Специальные опросники, предназначенные только для пациентов с конкретным заболеванием или для группы болезней, позволяют уловить

Васильева И.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: (812) 338-69-14; E-mail: ira707@yandex.ru

специфическое влияние определенного заболевания на КЖ пациентов, полнее охарактеризовать проблемные сферы жизни больных, сопоставить эффективность различных видов терапии. Наиболее полезным для практического применения представляется такой инструмент для измерения КЖ, который бы включал и общие для различных болезней характеристики КЖ, и специфические для конкретного заболевания параметры. Применительно к нефрологии таким инструментом, сочетающим в себе черты общего и специального опросника, является *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™)* – методика, позволяющая дать всестороннюю оценку качества жизни больных, получающих диализную терапию [4, 5]. В НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова была разработана русскоязычная версия опросника [6], которая была одобрена авторами методики (KDQOL Working Group). Культурная и языковая адаптация опросника была выполнена в соответствии с международными рекомендациями.

Цель исследования – оценить КЖ больных на гемодиализе (ГД) при помощи опросника KDQOL-SF™, включающего специфические для диализных больных разделы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 192 больных, получавших лечение на отделении хронического ГД НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 58% от общего числа обследованных составили мужчины, средний возраст – $51,6 \pm 13,0$ лет, медиана длительности лечения ГД – 52 (17–115) мес. В исследование были включены пациенты, находившиеся на лечении ГД не менее 3 месяцев.

KDQOL-SF, версия 1.3, включает 36 вопросов из SF-36 (общие вопросы для измерения КЖ независимо от вида заболевания), 43 вопроса, отражающие специфику диализной терапии, и один вопрос, позволяющий дать оценку состояния здоровья в целом. Опросник включает следующие восемь основных шкал, предназначенных специально для больных на диализе: «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «бремя заболевания почек», «трудовой статус», «когнитивные функции», «качество социального взаимодействия», «сексуальные функции», «сон». Четыре дополнительные шкалы направлены на оценку удовлетворенности социальной поддержкой, поддержкой со стороны диализного персонала, удовлетворенно-

сти пациента качеством медицинской помощи и самооценку состояния здоровья в целом. «Сырые» оценки по каждой шкале опросника KDQOL-SF переводятся в стандартные, так что оценка каждой сферы жизни производится в баллах от 0 до 100: чем выше балл, тем лучше КЖ.

Статистические расчеты выполнены с применением пакета прикладных программ STATISTICA v. 10 (StatSoft Inc, США). Учитывая, что распределение части показателей КЖ отличалось от нормального, в таблице приведены средние значения, стандартные отклонения, медианы и интерквартильный размах. В статье также представлены данные о частоте встречаемости различных жалоб пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены показатели шкал опросника KDQOL-SF. Из числа шкал, предназначенных для диализных больных, наиболее низкое значение отмечено по шкале «трудового статуса» (0,0 [0,0–50,0]), наиболее высокое – по шкале «когнитивных функций» (86,9 [66,7–93,3]). Следует отметить, что по шкале «сексуальных функций» количественно оцениваются только ответы пациентов, указавших на наличие сексуальных контактов за последние 4 недели. Таких больных было 57 человек, что составляет 30% от общего числа обследованных (табл. 1). Поэтому показатель 87,5 [75,0–100,0] не свидетельствует о высокой степени удовлетворенности этой сферой в рамках всей выборки пациентов.

В табл. 2 представлены результаты опроса ГД больных о том, насколько в течение последнего месяца их беспокоили различные симптомы и ограничения. Эти данные получены при анализе ответов на вопросы шкал «симптомы/проблемы» и «влияние заболевания почек на повседневную деятельность». Чаще всего больные предъявляли жалобы на мышечные боли (50% больных это беспокоило умеренно, довольно сильно или очень сильно) и утомляемость (45%). Также достаточно часто беспокоили пациентов приступы слабости или головокружения (44%), кожный зуд (41%), одышка (40%), сухость кожи (34%). Относительно редко были проблемы с артерио-венозной fistulой (79% больных это обстоятельство совсем не беспокоило в течение последнего месяца). Отсутствие аппетита совсем не беспокоило 54% пациентов, жалоб на тошноту или расстройство желудка не было у 50%. По полученным данным, наиболее значимым стресс-фактором является ограниченная возможность путешествовать (74%

больных испытывали умеренное, сильное или очень сильное беспокойство по этому поводу). 66% пациентов сообщили о психотравмирующем влиянии ограничений в потреблении жидкости. Наименее значимы зависимость от медперсонала (совсем не беспокоила 56% больных), влияние болезни на половую жизнь и на внешность (совсем не беспокоило 60% и 54% соответственно). Способность выполнять домашнюю работу совсем не ограничена у 40%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Самое низкое значение было зарегистрировано по шкале «трудовой статус», а самое высокое – по шкале «когнитивные функции», что указывает на низкую степень удовлетворенности трудоустройством и достаточно высокую степень удовлетворенности состоянием когнитивных функций (внимания, мышления, быстроты реагирования). Аналогичные тенденции были отмечены в выборке больных из США [7], а также в работах российских, румынских и бразильских исследователей [8–11]. Очевидно, высокие баллы по шкале когнитивных функций свидетельствуют об эффективном лечении психоорганического синдрома, свойственного больным на ГД. В литературных источниках 1970–80-х гг. описаны признаки диализной деменции с грубыми нарушениями речи, мышления, памяти, концентрации внимания, координации [12]. Отчасти эти нарушения были связаны с алюминиевой интоксикацией из-за отсутствия очистки воды в ГД отделениях и с широким использованием гидроокиси алюминия для уменьшения гиперфосфатемии. В работах конца 1980–90-х гг. более характерным для ГД больных считается астенический вариант психоорганического синдрома (или, как принято называть в зарубежной литературе, минимальная мозговая дисфункция) с умеренным снижением показателей внимания, кратковременной памяти, аналитико-синтетических способностей, зрительно-моторной координации [13]. По-видимому, современные технические методы проведения ГД, а также применение психофармакологических средств позволяют обеспечить достаточную сохранность когнитивных функций пациентов. Ушла в прошлое диализная деменция, удастся успешно справляться и с проявлениями психоорганического синдрома.

При оценке трудового статуса учитывается, работал ли пациент в течение последних четырех недель, и позволяет ли, с точки зрения больного, состояние его здоровья работать. По данным про-

Таблица 1

Показатели шкал KDQOL-SF 1.3 у больных на гемодиализе

Шкалы опросника KDQOL-SF 1.3	M±SD	Me (IQR)
<i>Шкалы, предназначенные для диализных больных</i>		
Симптомы/проблемы (n=192)	73,0±14,5	72,9 (62,5–85,4)
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность (n=192)	66,9±19,5	71,9 (53,1–81,3)
Бремя заболевания почек (n=192)	36,3±22,2	31,3 (18,8–50,0)
Трудовой статус (n=192)	31,0±42,1	0,0 (0,0–50,0)
Когнитивные функции (n=192)	80,9±16,5	86,9 (66,7–93,3)
Качество социального взаимодействия (n=192)	79,0±16,6	80,0 (66,7–93,3)
Сексуальные функции (n=57)	81,1±22,5	87,5 (75,0–100,0)
Сон (n=192)	57,4±19,3	57,5 (42,5–72,5)
Социальная поддержка (n=192)	69,1±25,9	66,7 (50,0–83,3)
Поддержка со стороны диализного персонала (n=192)	67,0±19,4	75,0 (62,5–75,0)
Удовлетворенность медицинской помощью (n=192)	53,8±20,9	50,0 (33,3–66,7)
<i>Общие шкалы связанного со здоровьем КЖ (SF-36)</i>		
ФФ (n=192)	56,0±28,2	60,0 (35,0–80,0)
РФФ (n=192)	32,2±41,1	0,0 (0,0–75,0)
Б (n=192)	60,5±28,0	57,5 (43,8–87,5)
ОЗ (n=192)	36,2±15,9	35,0 (25,0–45,0)
Э (n=192)	47,3±19,1	45,0 (35,0–60,0)
СФ (n=192)	62,2±27,5	62,5 (50,0–87,5)
РЭФ (n=192)	65,5±43,7	100,0 (0,0–100,0)
ПЗ (n=192)	60,8±18,1	64,0 (48,0–76,0)
Оценка состояния здоровья в целом (n=192)	46,4±16,1	50,0 (40,0–50,0)

Примечание. ФФ – физическое функционирование, способность выдерживать физические нагрузки; РФФ – ролевое физическое функционирование (характеризует влияние физического состояния на повседневную деятельность); Б – интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность; ОЗ – общее состояние здоровья; Э – общая активность, энергичность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование (характеризует влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность); ПЗ – психическое здоровье.

веденных нами исследований, из числа специфических для диализа шкал опросника KDQOL-SF балл по шкале трудового статуса был самым низким (табл. 1), а среди ГД больных трудоспособного возраста доля работающих составляет лишь 30% [14]. Аналогичные тенденции были зарегистрированы и в работах исследователей из США [5], Румынии [10], Нидерландов [15], Саудовской Аравии [16], Бразилии [11]. Показано, что существенное влияние на трудовую занятость ГД пациентов оказывают факторы психологического и социального характера. Так, например, одним из

наиболее значимых независимых предикторов трудовой занятости этих пациентов является уровень образования: трудоустроены больные с высшим образованием в 11 раз выше, чем лиц со средним или средним специальным образованием [17]. Имеющие высшее образование больные работали в 57% случаев; пациенты со средним или средним специальным образованием – только в 10% ($p < 0,0001$) [17]. У работающих пациентов существенно выше все без исключения показатели КЖ [14]. Можно предположить, что наличие интереса к жизни, психическое благополучие и удовлетворенность жизнью создают предпосылки для трудовой активности. С другой стороны, наличие работы, творческая самореализация и материальное благополучие способствуют формированию ощущения полноценности жизни.

Результаты исследования предоставляют информацию об основных симптомах и стресс-факторах, актуальных для больных при лечении диализом (табл. 2). Больше всего беспокоят пациентов мышечные боли, повышенная утомляемость, головокружение, зуд, одышка, сухость кожи. Среди наиболее значимых стресс-

факторов – ограниченная возможность путешествовать и ограничения в потреблении жидкости. Эти данные частично совпадают с результатами, полученными исследователями из США: основные жалобы диализных пациентов связаны, по данным американских авторов, с низким энергетическим уровнем, нехваткой сил, диетой и ограничениями водно-питьевого режима [4].

Обращает на себя внимание низкий балл по шкале «бремя заболевания почек» у больных на ГД (табл. 1). В этой шкале пациентам предлагается оценить по пятибалльной шкале, насколько верным по отношению к ним представляются следующие утверждения: «Заболевание почек очень мешает мне жить полноценной жизнью», «Заболевание почек отнимает у меня слишком много времени», «Я чувствую себя очень расстроенным, когда сталкиваюсь с конкретными проявлениями своего заболевания», «Я чувствую, что стал обузой для своей семьи». В исследованиях А.Ю. Земченкова и соавт. [8], М.И. Крыловой и соавт. [9], М.С. Cavalcante и соавт. [11] этот показатель также был одним из самых низких из числа специфических для ГД шкал. В международном исследова-

Таблица 2

Частота встречаемости различных симптомов и стресс-факторов, связанных с лечением ГД (%)

Симптом/ стресс-фактор	Совсем не беспокоило	Слегка беспокоило	Умеренно беспокоило	Довольно сильно беспокоило	Очень сильно беспокоило
Мышечные боли	28	22	29	15	6
Боль в груди	49	25	19	6	1
Судороги	47	28	15	6	4
Кожный зуд	40	19	19	15	7
Сухость кожи	40	26	21	6	7
Одышка	36	24	28	9	3
Приступы слабости или головокружения	23	32	26	15	3
Отсутствие аппетита	54	22	16	6	2
Утомление, упадок сил	24	31	31	11	3
Онемение кистей или стоп	43	21	18	10	7
Тошнота или расстройство желудка	50	26	18	3	4
Проблемы с фистулой	79	10	7	3	2
Ограничения в потреблении жидкости	18	16	31	22	13
Необходимость соблюдать диету	43	21	29	5	3
Сниженная способность выполнять домашнюю работу	40	20	22	11	6
Ограниченная возможность путешествовать	17	8	20	21	33
Зависимость от медперсонала	56	18	21	6	8
Стресс или волнения, связанные с болезнью	39	29	21	9	3
Влияние болезни на половую жизнь	60	13	17	5	6
Влияние болезни на внешность	54	17	15	5	9

Примечание. ФФ – физическое функционирование, способность выдерживать физические нагрузки; РФФ – ролевое физическое функционирование (характеризует влияние физического состояния на повседневную деятельность); Б – интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность; ОЗ – общее состояние здоровья; Э – общая активность, энергичность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование (характеризует влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность); ПЗ – психическое здоровье.

нии DOPPS [7] отмечена аналогичная тенденция: в Японии среднее значение по этой шкале составило 28,6, в США – 40,8, в объединенной выборке европейских стран, включавшей Францию, Германию, Италию, Испанию и Великобританию – 35,4. Ниже этого уровня были только значения по шкале трудового статуса. После проведения авторами исследования DOPPS коррекции на социально-демографические переменные, сопутствующую патологию, осложнения, уровень гематокрита, длительность ГД терапии отмеченная тенденция сохранилась. В числе потенциальных причин обнаруженных различий между странами по этому показателю эти исследователи указывают на различия в системе организации медицинской помощи и культуральные различия [7].

Анализируя показатели общих шкал связанного со здоровьем КЖ, хотелось бы отметить достаточно высокие баллы по шкалам психосоциальной составляющей КЖ: психическое здоровье, влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность, социальное функционирование (табл. 1). Высокий балл зарегистрирован и по шкале качества социального взаимодействия, входящей в состав специфических для диализа шкал (табл. 1). Полученный в данном исследовании показатель психического здоровья ($60,8 \pm 18,1$ – табл. 1) очень близок к данным нашего предыдущего исследования, проведенного на другой выборке из 753 пациентов ГД [14]. Причем, в предыдущем исследовании показатель удовлетворенности ГД пациентов своим психическим здоровьем (ПЗ) даже превысил нормативные данные ($61,3 \pm 18,0$ против $58,0 \pm 16,4$, $p < 0,0001$). Мы предположили, что удовлетворенность исследованной категории больных своим эмоциональным состоянием, психологическим настроением является проявлением хороших адаптационных возможностей, функционирования механизмов психологической защиты по типу вытеснения субъективно значимых отрицательных переживаний. В хронической стрессогенной ситуации, когда невозможно уклониться от воздействующего стрессора, вытеснение может играть положительную роль, позволяя справиться с обстоятельствами и сохранить психическое здоровье [14]. Среди характерных для этих больных копинг-стратегий – «оптимизм» и «планирование решения проблемы» [18], которые принято считать конструктивными способами преодоления трудностей. Действие этих факторов помогает справляться с ситуацией неизлечимого заболевания, пожизненного, травматичного с психологической точки зрения лечения и обеспечивает со-

хранность психического здоровья ГД пациентов. Справедливость этого утверждения косвенно подтверждает и тот факт, что, по данным исследователей из США, Канады и европейских стран, из всех общих шкал связанного со здоровьем КЖ (SF-36) наименьшее различие между больными на ГД и здоровыми лицами зарегистрировано по шкале психического здоровья [7, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опросник Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) дает ценную информацию о КЖ больных, получающих диализную терапию, позволяя составить всестороннее представление о наиболее проблемных и сохраненных сферах жизни, об основных жалобах больных. Опросник может применяться для индивидуального мониторинга КЖ больного, в сравнительных исследованиях эффективности различных видов заместительной почечной терапии больных, при проведении кросс-культуральных сравнений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 28; 8:13. doi: 10.1186/1477-7525-8-13
2. Chung WS, Lan YL, Yang M.C. Psychometric testing of the short version of the world health organization quality of life (WHOQOL-BREF) questionnaire among pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. *BMC Public Health* 2012; 12:630. doi: 10.1186/1471-2458-12-630
3. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA, The Health Institute, New England Medical Center, 1993; 3–320
4. Hays RD, Kallich JD, Mapes DL et al. Development of the kidney disease quality of life instrument. *Qual Life Res* 1994; 3(5): 329–338
5. Hays RD, Kallich J, Mapes DL et al. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF), Version 1.3: A Manual for use and scoring. RAND, Santa Monica, CA., 1997; 1–39
6. Васильева ИА. Российская версия опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – ценного диагностического инструмента для оценки качества жизни больных на диализе. *Нефрология* 2007; 11(1): 64–70 [Vasilyeva I.A. Rossiiskaya versiya oprosnika Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™) – cennogo diagnosticheskogo instrumenta dlya ocenki kachestva zhizni bolnyh na dialize. *Nefrologiya* 2007; 11(1): 64–70]
7. Fukuhara S, Lopes AA, Bragg-Gresham JL et al. Health-related quality of life among dialysis patients on three continents: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2003; 64(5): 1903–1910
8. Земченков АЮ, Сапон НГ, Костылева ТГ и др. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF. *Нефрология и диализ* 2009; 11(2): 94–102 [Zemchenkov AIU, Sapon NG, Kostyleva TG i dr. Ocenka kachestva zhizni u patciентов na gemo- i peritonealnom dialize s pomoshch'iu oprosnika KDQOL-SF. *Nephrologiya i dializ* 2009; 11(2): 94–102]
9. Крылова МИ, Ермоленко ВМ, Шутков ЕВ. Качество жизни у больных с терминальной уреимией на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом. *Нефрология и диализ* 2010; 12(3): 192–196 [Krylova MI, Ermolenko VM, Shutov EV. Kachestvo

zhizni u bolnyh s terminalnoi uremiei na lechenii gemodializom i peritonealnym dializom. *Nephrologiya i dializ* 2010; 12(3): 192–196]

10. Seica A, Segall L, Verzan C et al. Factors affecting the quality of life of haemodialysis patients from Romania: a multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 626–629. doi: 10.1093/ndt/gfn506

11. Cavalcante MC, Lamy ZC, Lamy Filho F et al. Factors associated with the quality of life of adults subjected to hemodialysis in a city in northeast Brazil. *J Bras Nephrol* 2013; 35(2):79–86. doi: 10.5935/0101-2800.20130014

12. Ермоленко ВМ. Синдром диализной деменции: патогенез и клиника. *Терапевт арх* 1981; 53(6): 133–137 [Ermolenko VM. Sindrom dializnoi demencii: patogenez i klinika. *Terapevt arkh* 1981; 53(6): 133–137]

13. Петрова НН, Васильева ИА. Особенности интеллектуально-мнестических функций у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Клиническая медицина* 1991; 69(10): 80–82 [Petrova NN, Vasilyeva IA. Osobennosti intellektual'no-mnesticheskikh funktsii u bolnyh, nahodiashchikhsia na lechenii khronicheskim gemodializom. *Clinich meditsina* 1991; 69(10): 80–82]

14. Васильева ИА. Качество жизни больных при лечении гемодиализом: биологические и психосоциальные факторы, методы оценки и подходы к коррекции: Автореф. дис. ... д. психол. наук. СПб., 2010. 3–50 [Vasilyeva I.A. Kachestvo zhizni bolnyh pri lechenii gemodializom: biologicheskie i psichosotsialnye faktory, metody ocenki i podhody k korrektsii: Avtoref. dis. ... d. psichol. nauk. SPb., 2010. 3–50]

15. Mazairac AH, de Wit GA, Grooteman MP et al. Effect of hemodiafiltration on quality of life over time. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(1):82–89. doi: 10.2215/CJN.00010112

16. AL-Jumaih A, Al-Onazi K, Binsalih S et al. A study of quality of life and its determinants among hemodialysis patients using the KDQOL-SF instrument in one center in Saudi Arabia. *Arab J Nephrol Transplant* 2011; 4(3):125–130

17. Васильева ИА, Добронравов ВА, Бабарыкина ЕВ. Факторы, влияющие на трудовую занятость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2004; 8(1): 56–61 [Vasilyeva IA, Dobronravov VA, Babarykina EV. Faktory, vliiaushchie na trudovuiu zaniatost bolnyh mladogo vozrasta, nahodiashchikhsia na lechenii khronicheskim gemodializom. *Nephrologiya* 2004; 8(1): 56–61]

18. Васильева ИА. Копинг-стратегии больных при лечении хроническим гемодиализом: сравнение двух способов оценки.

Учен зап СПбГМУ им ИП Павлова 2007; 14(1): 30–33 [Vasilyeva IA. Koping-strategii bolnyh pri lechenii khronicheskim gemodializom: sravnenie dvukh sposobov ocenki. *Uchen zap SPbGMU im IP Pavlova* 2007; 14(1): 30–33]

19. Iliescu EA, Coe H, McMurray MH et al. Quality of sleep and health-related quality of life in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(1): 126–132

Сведения об авторах:

Васильева Ирина Андреевна, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория почечной недостаточности, зав. лабораторией. Тел.: (812) 338-69-14; E-mail: ira707@yandex.ru

Irina A. Vasilyeva MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Renal Insufficiency, head. Phone: (812) 338-69-14; E-mail: ira707@yandex.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 02.02.17 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.

© А.Л.Арьев, Г.Т.Арьева, Л.В.Евстратова, 2017
УДК 616.61-036.12-02 : 621.039
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-61-67

А.Л. Арьев, Г.Т. Арьева, Л.В. Евстратова

РАННЕЕ ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АТОМНОЙ ЭЛЕКТРОСТАНЦИИ

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

A.L. Arieiev, G.T. Arieieva, L.V. Evstratova

EARLY FORMATION OF THE CHRONIC KIDNEY DISEASE IN LIQUIDATORS OF DISASTER ON THE CHERNOBYL NUCLEAR POWER PLANT

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

Изучены отдаленные последствия многофакторного стресса (включая малые дозы радиации) у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Обследованы 41 ликвидатор в возрасте от 50 до 70 лет. Контрольную группу составили 30 пациентов (мужчин), которые никогда не подвергались воздействию ионизирующего излучения. Показано, что у ликвидаторов показатели функционального состояния почек достоверно ниже, а стадии хронической болезни почек выше, чем в контрольных группах. У ликвидаторов в возрастной группе 50–59 лет имеются сходные черты липидного спектра с аналогичными показателями у пациентов 60–74 лет, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, что свидетельствует о раннем развитии атерогенеза и, как следствие, ускоренном старении организма. Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС являются группой риска раннего формирования хронической болезни почек, а участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС является немодифицированным фактором риска развития хронической болезни почек.

Ключевые слова: Чернобыльская авария, ликвидаторы, отдаленные последствия, хроническая болезнь почек, атерогенез.

ABSTRACT

The remote consequences of a multiple-factor stress (including small doses of radiation) in liquidators of the Chernobyl disaster are studied. It was observed 41 liquidators aged from 50 up to 70 years. The control group was made by 30 patients (men) who were never affected by ionizing radiation. It is shown that in «liquidators» the functional condition of kidneys is significantly lower, and stages of a chronic kidney disease are higher than in control groups. «Liquidators» in age group of 50-59 years have similar lines of a lipid profile as patients of 60-74 years which never affected by ionizing radiation. That demonstrates early development of an atherogenesis and, as a result, the accelerated aging of an organism. Liquidators of consequences of the Chernobyl accident are at risk group of early formation of a chronic kidney disease, and participation in recovery from the accident on the Chernobyl Atomic plant is nonmodified risk factor of development of a chronic kidney disease.

Key words: Chernobyl disaster, «liquidators», remote consequences, chronic kidney disease, atherogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

С момента произошедшей 26 апреля 1986 г. техногенной ядерной катастрофы на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) прошло уже более 30 лет. Возраст ликвидаторов на момент работы по ликвидации последствий аварии колебался от 18 до 54 лет. В настоящее время возраст ликвидаторов можно отнести к предпенсионному и пенсионному или, точнее, данный контингент относится в большей степени к пожилому возрасту.

На сегодняшний день имеются огромное количество научных работ, посвященных отдаленным последствиям аварии на ЧАЭС, в первую очередь влияния радиационного поражения на развитие психической, цереброкардиальной, эндокринной и онкологической патологии.

Так, в монографии под редакцией профессора С.С. Алексанина [1] обобщаются данные об особенностях и патогенетических механизмах формирования соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии (ЛПА) на ЧАЭС. В монографии обсуждаются вопросы особенностей развития цереброваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой патологии – ИБС, ХСН, бо-

Арьев А.Л. Россия, 199015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра геронтологии, гериатрии и сестринского дела. Тел.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

лезни регуляции артериального давления: гипертоническая болезнь, гипотензивные состояния и патогенетические механизмы; болезни органов пищеварения, ХОБЛ, эндокринная патология, метаболические остеопатии и др. Раздел, посвященный патологии почек, ассоциированной с радиационным воздействием в прошлом, полностью отсутствует.

В этой же монографии представлена статья С.С. Алексанина, В.Ю. Рыбникова, Ю.В. Гудзь, Ю.В. Лобанова, в которой обобщается опыт работы ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России по диагностике, лечению и реабилитации участников ЛПА на ЧАЭС и граждан, проживающих (проживавших) на радиоактивно загрязненных территориях (2016). Однако и в этой работе отсутствуют материалы по исследованию воздействия различных доз радиации на почки.

Еще в 2001 г. А.С. Бабаджанов и соавт. (2001) показали, что продолжительное воздействие ионизирующего излучения в малых дозах проявляется в основном в ускоренном биологическом старении организма и соответствующих изменениях состояния здоровья. При наличии нозологического спектра, аналогичного таковому в популяции, у ликвидаторов отмечались: а) достоверно большая заболеваемость; б) полиморбидность; в) преобладание в нозологическом спектре «возраст-ассоциированных» заболеваний – ИБС, гипертонической болезни, церебрально-васкулярных расстройств. Практически такая же картина (с несколько менее выраженными количественными различиями в частоте заболеваемости) сохранилась и к позднему (15 лет) периоду после радиационной травмы [2]. Кроме того, уровень заболеваемости значительно (в 2–8,5 раза) выше, чем в популяции. У ликвидаторов одновременно выявляется несколько хронических заболеваний (так называемая полиморбидность). Именно это является причиной такой существенной разницы между показателями первичной инвалидизации у населения и ликвидаторов-чернобыльцев [2].

По данным Я.В. Поровского, одновременно у одного ликвидатора регистрировалось от 5 до 13, в среднем 8,2 заболевания. Кроме того, было показано, что генерализованное повреждение микроциркуляторного русла, установленное в биоптатах из области голени, плеча, миокарда правого желудочка, свидетельствует, что сосудистый эндотелий является молекулярной мишенью и механизмом вовлечения в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний у ЛПА на ЧАЭС, поэтому ионизирующее излучение в «малых» дозах при

определенных условиях может рассматриваться как один из пусковых механизмов системной сосудистой дисфункции, способствующей развитию АГ и ИБС. Следовательно, необходимо проведение специальных кардиологических исследований у профессиональных работников атомной промышленности [3].

По итогам 20-летнего мониторинга рост частоты клинических признаков нарушения иммунитета и хронических соматических заболеваний, наличие изменений в иммунном статусе являются одними из проявлений отдаленных эффектов в состоянии здоровья ликвидаторов [4].

Однако при исследовании воздействия даже малых доз радиации на организм нельзя не касаться проблемы радиационного нефрита. Изучение отдаленных последствий радиационного воздействия (Чернобыль / Хиросима / Нагасаки), особенно воздействие малых доз радиации представляют несомненный интерес с точки зрения нефрологии.

Известно, что хронический радиационный нефрит (ХРН) может быть следствием острого радиационного нефрита либо развивается без предшествующего острого радиационного нефрита, обычно спустя 1,5–10 лет после облучения (первичный ХРН). Это заболевание долгое время (от 2 до 10 лет) может протекать скрыто и обнаруживается часто при случайном обследовании такого больного. Оно может развиваться и на фоне хронической лучевой болезни.

Доказано, что в отдаленные сроки, спустя 3–10 лет и более после радиационного воздействия, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые напрямую зависят от радиационного почечного повреждения, даже при однократных воздействиях малых доз радиации возрастает [5]. В последнее десятилетие в структуре заболеваемости ликвидаторов происходит перераспределение приоритетности патологии. Так, если в 1990–1991 гг. первое место занимали болезни нервной системы (34,6%), а болезни системы кровообращения находились лишь на пятом месте (9,8%), то уже в последующие годы они вышли на первое место, составляя в структуре всей патологии 89,5%. Ведущими классами болезней у ЛПА на ЧАЭС являются болезни системы кровообращения (71,4%). А по данным Государственных Регистров Украины и Белоруссии по прошествии 20 лет после аварии болезнями сердечно-сосудистой системы страдают практически 100% ЛПА [6]. Представленные данные, на наш взгляд, косвенно подразумевают вовлечение в патологический процесс и почек.

Подтверждением тому является работа О.В. Амеиной [7], в которой делается вывод, что у ЛПА на ЧАЭС характерна большая частота и степень поражения органов-мишеней, включая почки.

В работе В.Н. Хирманова [8] были представлены индикаторы риска сердечно-сосудистого заболевания и его наиболее грозных осложнений, учитываемые при стратификации у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Так, к немодифицируемым факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний авторы отнесли участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, а к модифицируемым факторы риска, помимо стандартных, хорошо известных факторов, автор относит: начальную гиперкреатининемия; концентрацию креатинина в крови у мужчин в пределах 115–133 мкмоль/л, у женщин – 104–124 мкмоль/л; микроальбуминурию – экскреция 30–300 мг альбумина за сутки; соотношение концентрации альбумина и креатинина в моче у мужчин $>2,5$ мг/ммоль, у женщин $>3,5$ мг/ммоль; снижение скорости клубочковой фильтрации [<60 мл/(мин $\times$ 1,73 м² поверхности тела)] или снижение клиренса креатинина, вычисленного по формуле Cockcroft–Gault <60 мл/мин.

Учитывая существование кардиоренального континуума [9] и cerebroкардиоренального континуума [10], можно говорить об аналогичных модифицируемых и немодифицируемых факторах риска развития и хронической болезни почек у ликвидаторов аварии на ЧАЭС.

Радиационные поражения почек могут проявляться в виде так называемой бессимптомной протеинурии. Протеинурия в таких случаях возникает в среднем спустя 10–11 лет после облучения, без каких-либо субъективных и объективных симптомов поражения почек, часто носит интермиттирующий характер. Суточная потеря белка с мочой в большинстве случаев не превышает 1,0 г. Долгое время отсутствуют клинические признаки дисфункции почек, но в дальнейшем присоединяется артериальная гипертензия, что укладывается в рамки латентной формы радиационного нефрита.

В исследовании пациентов ЛПА на ЧАЭС спустя 20 лет было показано, что воздействие малых доз радиации оказывает стимулирующее влияние на развитие атерогенных форм дислипидотеинемий и ускоряет атерогенез и, как следствие, приводит к более раннему становлению хронической болезни почек и ее прогрессированию [11].

Тем не менее, следует признать, что до настоящего времени работ, посвященных отдаленным последствиям аварии на ЧАЭС и влиянию ра-

диационного воздействия на почки, крайне мало. Кроме того, для гериатрической практики большой интерес представляет изучение отдаленных последствий аварии на ЧАЭС в контексте выявления признаков преждевременного старения, включая определение более раннего становления и более выраженного нарушения функционального состояния почек и формирования дислипидотеинемии, в связи с чем было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования – изучение особенностей функционального состояния почек и липидологических показателей у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции как маркеров преждевременного старения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 41 ликвидатор в возрасте от 50 до 70 лет, которые получили лучевую нагрузку в дозе 12–15 бэр. Пациенты принимали участие в восстановительных работах в Чернобыле в 1986 и 1987 г., т.е. в период, когда условия работы были наиболее неблагоприятны. Доза и общий срок пребывания обследованных пациентов в зоне ЧАЭС были документально подтверждены. Все обследованные были заняты физическим трудом средней степени тяжести, не имели профессионального контакта с ионизирующим излучением или химическими веществами и территориально проживали в областях, не пострадавших в результате Чернобыльской катастрофы.

Критерии исключения: верифицированная первичная и вторичная нефропатия, патология печени, сахарный диабет, декомпенсированная соматическая патология, хроническая болезнь почек С4–5 ст.

Контрольную группу составили 30 пациентов (мужчин), которые никогда не подвергались воздействию ионизирующего излучения, и степень тяжести труда была сопоставима с пациентами основной группы. Все пациенты были распределены на 4 группы.

I группа (n = 15) – пациенты, не участвовавшие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в возрасте 50–59 лет (средний возраст = $56,2 \pm 1,6$ года).

II группа (n = 20) – пациенты, участвовавшие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в возрасте 50–59 лет (средний возраст = $55,2 \pm 2,6$ года).

III группа (n = 15) – пациенты, не участвовавшие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в возрасте старше 60 лет (средний возраст = $66,5 \pm 2,9$ года).

IV группа (n = 21) – пациенты, участвовавшие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в возрасте старше 60 лет (средний возраст = $66,3 \pm 4,8$ года).

У всех пациентов проводили плановое комплексное клиническое обследование, включая определение показателей липидограммы.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли расчетным методом в соответствии с рекомендациями KDIGO, 2012 [12].

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, США). Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При клинико-лабораторном исследовании пациентов обследуемых групп выявлены различия показателей в зависимости от возраста и наличия лучевой нагрузки. Результаты биохимических показателей представлены в табл. 1.

При сопоставлении биохимических показателей липидного обмена между группами выявлены следующие различия. В основной и контрольной группах старше 60 лет у ликвидаторов достоверно чаще были выявлены изменения показателей липидного обмена: холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды, индекс атерогенности. Показатели липопротеидов высокой плотности у ликвидаторов старшей возрастной группы были снижены по сравнению с данными показателями в соответствующей контрольной группе, однако, статистические различия были недостоверны.

В возрастной группе 50–59 лет были отмечены аналогичные изменения. Показатели холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности у ликвидаторов 50–59 лет были достоверно выше данных показателей у пациентов соответствующей контрольной группы. Однако достоверных различий между показателями ЛПВП и триглицеридов у пациентов основной и контрольной групп 50–59 лет выявлено не было.

При сравнении биохимических показателей липидного обмена у ликвидаторов различных возрастных групп между собой выявлено достоверное повышение триглицеридов и индекса атерогенности у ликвидаторов старше 60 лет.

При сравнении данных показателей в контрольных группах разного возраста также было отмечено достоверное повышение холестерина, ЛПНП, триглицеридов и индекса атерогенности у мужчин контрольной группы старше 60 лет.

Таким образом, липидный спектр у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС свидетельствует о более раннем развитии атерогенеза.

Характеристика стадий хронической болезни почек и различий в функциональном состоянии почек у пациентов в исследуемых возрастных группах представлена в табл. 2 и 3.

Анализируя стадии хронической болезни почек у ликвидаторов, следует отметить тот факт, что все пациенты имели факторы риска ХБП.

Распределение обследуемых пациентов по стадиям ХБП выглядело следующим образом: у «ликвидаторов» 1 стадия ХБП выявлялась в 33% случаев в возрастной группе старше 60 лет и в 20% случаев в возрастной группе 50–59 лет, в то время как в группах сопоставления у 27 и 47% соответственно. Вторая стадия у ликвидаторов регистрировалась у 24% в возрастной группе старше 60 лет и у 5% в группе 50–59 лет, а в группе сопоставления – у 13 и 6% соответственно. Третья стадия зарегистрирована у ликвидаторов в возрастной группе старше 60 лет и в группе 50–59 лет у 14 и 15% соответственно, а в контрольной

Таблица 1

Биохимические показатели липидного обмена у пациентов исследуемых групп

Показатель	I группа – контрольная	II группа – ликвидаторы	III группа – контрольная	IV группа – ликвидаторы
	50-59 лет		–	
Холестерин, ммоль/л	$5,0 \pm 0,25$	$6,25 \pm 0,39^{**}$	$5,94 \pm 0,48$	$6,77 \pm 0,2^*$
ЛПВП, ммоль/л	$1,69 \pm 0,29$	$1,76 \pm 0,28$	$1,81 \pm 0,29$	$1,68 \pm 0,26$
ЛПНП, ммоль/л	$2,92 \pm 0,08$	$4,13 \pm 0,01^{**}$	$3,76 \pm 0,08$	$4,56 \pm 0,09^{**}$
Триглицериды, ммоль/л	$0,94 \pm 0,35$	$1,11 \pm 0,31$	$1,13 \pm 0,21$	$1,41 \pm 0,16^{**}$
Индекс атерогенности	$1,96 \pm 0,52$	$2,54 \pm 0,46^{**}$	$2,25 \pm 0,38$	$3,03 \pm 0,14^{**}$

* $p < 0,05$ – достоверно по сравнению с аналогичным показателем у пациентов контрольной группы соответствующего возраста (сравнивали группы I–II и III–IV); ** $p < 0,01$.

группе – у 14 и 0% соответственно.

В табл. 4 представлена характеристика абсолютных и процентных показателей величины альбуминурии/протеинурии и ее стадии. Как видно из таблицы, более высокие уровни и стадии альбуминурии представлены у ликвидаторов, что, несомненно, свидетельствует о вовлеченности почек в патологический процесс, ассоциированный с многофакторным стрессорным воздействием более чем 30-летней давности – аварии на ЧАЭС. Нам представляется, что аварию на ЧАЭС и отсроченное влияние на здоровье человека следует рассматривать только как многофакторное воздействие, а не исключительно одно радиационное, особенно если речь идет о малых дозах радиации.

Таким образом, было показано, что декретированный контингент – ликвидаторы последствий аварии на ЧАЭС являются группой риска раннего формирования хронической болезни почек.

К причинам снижения функции почек (eGFR), помимо возраст-ассоциированной патологии, следует относить и совокупные посттравматические стрессовые расстройства, которые наблюдались у ЛПА на ЧАЭС. Среди патогенетических причин раннего формирования ХБП следует рассматривать и негативное влияние малых доз радиации на сосудистый эндотелий с последующим развитием медиоинтимальной гиперплазии, эндотелиальной дисфункции, формирование или утяжеление артериальной гипертензии, стимулирующее влияния

Таблица 2

Стадии хронической болезни почек у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и пациентов групп контроля

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,72 м ²)	Стадии ХБП	I группа – контрольная, n (%)	II группа – ликвидаторы, n (%)	III группа – контрольная, n (%)	IV группа – ликвидаторы, n (%)
		50–59 лет		Старше 60 лет	
≥90 (без факторов риска ХБП)	0	4 (27)	0	0	0
≥ 90 (с факторами риска ХБП)	0	3 (20)	12 (60)	8 (53)	6 (28)
≥90	1	7 (47)	4 (20)	4 (27)	7 (33)
60–89	2	1 (6)	1 (5)	2 (13)	5 (24)
30–59	3	0	3 (15)	1 (7)	3 (14)

Таблица 3

Различия скорости клубочковой фильтрации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и пациентов групп контроля

Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м ²)	1	2	3	4
	I группа – контрольная, n = 15	II группа – ликвидаторы, n = 20	III группа – контрольная, n = 15	IV группа – ликвидаторы, n = 21
	50–59 лет		Старше 60 лет	
	106,6±11,27	84,1±11,09	98,13±8,05	67,04±16,5
Достоверные различия между группами (p<0,05)				
1–2	0,03			
1–3	0,001			
1–4	0,02			
2–3	0,01			
2–4	–			
3–4	0,01			

Таблица 4

Стадии альбуминурии/протеинурии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и пациентов группы контроля (абс./%)

Стадии альбуминурии, описание и границы (альбумин, мг/сут)	Стадии протеинурии	I группа – контрольная, n (%)	II группа – ликвидаторы, n (%)	III группа – контрольная, n (%)	IV группа – ликвидаторы, n (%)
		50–59 лет		Старше 60 лет	
Оптимальная <10	A0	10 (67)	5(25)	8 (54)	4(19)
Повышенная 10–29	AI	4 (26)	12 (60)	5(33)	11 (52)
Высокая 30–299	AII	1 (7)	3(15)	2 (13)	6 (29)

на развитие атерогенных форм дислиппротеинемий, ускоряющих атерогенез в целом. Рассматривая данную патологию через призму кардиоренального или, точнее, церебро-кардиоренального континуума, все вышеперечисленное приводит к формированию гиперфилтрации, микроальбуминурии/протеинурии, которые, в свою очередь, способствуют ускорению темпов развития и прогрессирования ХБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС показатели функционального состояния почек достоверно ниже, чем в контрольных группах. Стадии хронической болезни почек выше у чернобыльцев. Наиболее выраженное снижение функциональных показателей почек зарегистрировано в возрастной группе старше 60 лет, что подтверждает феномен ускоренного старения под воздействием в прошлом ионизирующего облучения малыми дозами и посттравматического стрессового расстройства.

У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции показатели липидного обмена (холестерин, липопротеины низкой плотности, индекс атерогенности) выше по сравнению с пациентами, не участвовавшими в ликвидации, что свидетельствует о стимулирующем влиянии малых доз радиации на формирование атерогенной дислиппротеинемии. Показатели липидного обмена у ликвидаторов 50–59 лет имеют сходные черты с аналогичными показателями у пациентов старше 60 лет, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения, что свидетельствует о раннем развитии атерогенеза и, как следствие, ускоренном старении организма.

Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС являются группой риска раннего формирования хронической болезни почек.

Участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС является немодифицированным фактором риска развития хронической болезни почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 30 лет после Чернобыля: патогенетические механизмы формирования соматической патологии, опыт медицинского сопровождения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: монография / под ред. профессора С.С. Алексанина. Политехника-принт, СПб., 2016. 506 с [30 let posle Chernoby'lia: patogeneticheskie mehanizmy' formirovaniia somaticheskoi' patologii, opyt' meditsinskogo soprovozhdeniia uchastneykov likvidatsii posledstvi' avarii na Chernoby'l'skoi' atomnoi' e'lektrostantsii:

monografiia / pod red. professora S.S. Aleksanina. Politekhnikaprint, SPb., 2016. 506]

2. Бабаджанов АС, Бабаджанова ША. Состояние здоровья ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период после радиационной аварии. *Международный журнал радиационной медицины*. Киев 2001; 3(1-2): 155-155. [Babadzhanov AS, Babadzhanova ShA. Sostoianie zdorov'ia likvidatorov posledstvi' avarii na Chernoby'l'skoi' AE'S v otdal'yonny'i' period posle radiatsionnoi' avarii. *Mezhdunarodny'i' zhurnal radiatsionnoi' meditsiny*. Kiev 2001;3(1-2): 155-155]

3. Поровский ЯВ. Патоморфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующего излучения // Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии: Тезисы докладов Российской научной конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 4–6 июня 2015 г. / Составитель: А.Н. Гребенюк. Фолиант, СПб., 2015. с. 112 [Porovskii' Ia.V. Patomorfologicheskie izmeneniia osudov mikrotscirkuliatornogo rusla u litc, podvergshikhsia vozdei'stviu mal'y'kh doz ioniziruiushchego izlucheniia // Mediko-biologicheskie problemy' toksikologii i radiobiologii: Tезisy' docladov Rossii' skoi' nauchnoi' konferentsii s mezhdunarodny'm uchastiem, Sankt-Peterburg, 4-6 iunია 2015 g. / Sostavitel': A.N. Grebeniuk. Foliant, SPb., 2015. 112]

4. Орадовская ИВ, Викулов ГХ, Феоктистов ВВ, Боже-ская НВ. Медицинские последствия отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС по итогам 20-летнего мониторинга / Международная научно-практическая конференция: «20 лет Чернобыльской катастрофы: экологические и социальные уроки», М., 2006; 145–165. [Oradovskaia IV, Vikulov GKH, Feoktistov VV, Bozhenskaia NV. Meditsinskie posledstviia otdalennogo perioda u likvidatorov posledstvi' avarii na Chernoby'l'skoi' AE'S po itogam 20-letnego monitoringa / Mezhdunarodnaia nauchno-prakticheskaiia konferentsiia: «20 Let Chernoby'l'skoi' katastrofy' : e'kologicheskie i sotcial'ny'e uroki», M., 2006; 145–165]

5. Cohen EP, Fish BL, Moulder JE. Late-onset effects of radiation and chronic kidney disease. *Lancet* 2015; 386(10005):1737-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00697-2

6. Пилипцевич НН, Малахова ИВ, Антипова СИ. Анализ заболеваемости и смертности населения, пострадавшего вследствие катастрофы на ЧАЭС за 1993–2000 гг. Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС. *Анал-информ бюллетень*. Минск, 2001; 1: 3-51 [Pilipcevič NN, Malahova IV, Antipova SI. Analiz zabolevaemosti i smernosti naseleniia, postradavshego vsledstvie katastrofy' na CHAE'S za 1993 – 2000 gg. Mediko-biologicheskie aspekty' avarii na Chernoby'l'skoi' AE'S. Anal.-inform. biulleten'. Minsk 2001; 1: 3-51]

7. Особенности течения артериальной гипертензии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и пути оптимизации их диспансерного наблюдения [Текст]: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, 14.00.33 / О. В. Амелина; науч. рук.: Л. А. Соколова, И. И. Дубовой; ГОУ ВПО С.-Петербург. гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова Федер. агентства по здравоохранению и соц. развитию. СПб., 2009. 24 с [Osobennosti techeniia arterial'noi' gipertenzii u likvidatorov posledstvi' avarii na CHAE'S i puti optimizatsii ikh dispansernogo nabludeniia [Tekst]: avtoreferat dis. ... kand. med. nauk: 14.00.06, 14.00.33 / O.V. Amelina; nauch. ruk.: L.A. Sokolova, I.I. Dubovoi' ; GOU VPO S.-Peterb. gos. med. akad. im. I.I. Mechnikova Feder. agentstva po zdravookhraneniui i sotc. razvitiu. SPb., 2009. 24 s]

8. Хирманов ВН, Тихомирова ОВ. Метаболические и гемодинамические механизмы развития заболеваний сердца и мозга у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / под ред. С.С. Алексанина. «Политехника-сервис», СПб., 2010. 358 с. [Hirmanov VN, Tihomirova OV. Metabolicheskie i gemodinamicheskie mehanizmy' razvitiia zabolevanii' serdtsa i mozga u uchastneykov likvidatsii posledstvi' avarii na Chernoby'l'skoi' AE'S v otdalennom periode / pod red. S.S. Aleksanina. "Politekhnikaprint", SPb., 2010. 358]

9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-

ренальный континуум: Патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kaiukov IG. Kardio-renal'ny'i kontinuum: Patogeneticheskie osnovy preventivnoi nefrologii. *Nefrologiia* 2005; 9 (3): 7-15]

10. Арьев АЛ, Овсянникова НА, Жулев НМ, Евстратова ЛВ. Цереброкardiоренальный синдром – новая концепция в гериатрии. *Успехи геронтологии* 2010; 23(4): 579-587 [Ar'ev AL, Ovsiannikova NA, Zhulev NM, Evstratova LV. TCerebrokardiorenal'ny'i sindrom – novaia kontseptciia v geriatrii. *Uspehi gerontologii* 2010; 23(4): 579-587]

11. Арьев АЛ, Евстратова ЛВ, Овсянникова НА, Арьева ГТ. Нефрологические, липидологические и нейрофизиологические маркеры преждевременного старения у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. *Нефрология* 2011; 15(3): 56-71 [Ar'ev AL, Evstratova LV, Ovsiannikova NA, Ar'eva GT. Nefrologicheskie, lipidologicheskie i nei'rofiziologicheskie markery' prezhdevremennogo starenia u likvidatorov posledstvi' avarii na Chernoby'l'skoi' atomnoi e'lektrostantsii. *Nefrologiia* 2011; 15(3):56-71]

12. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement* 2013;3:1–150

Сведения об авторах:

Проф. Арьев Александр Леонидович, д-р мед. наук
Россия, 199015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУ-УВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра геронтологии, гериатрии и сестринского дела. Тел.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

Prof. Alexander L. Arieu, MD, PhD, DMedSci.,
Affiliations: Russia 199015, St-Petersburg, Kirochnaya str., 41 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department Gerontology, geriatrics and Nursing Care. Phone.: (812) 303-50-00 E-mail: rector@szgmu.ru

Доц. Арьева Галина Тарасовна, канд. мед. наук
Россия, 199015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. ФГБОУ-УВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, кафедра геронтологии, гериатрии и сестринского дела. Тел.: (812) 303-50-00, E-mail: rector@szgmu.ru

Dr. Galina T. Arieu, MD, PhD,
Affiliations: Russia 199015, St-Petersburg, Kirochnaya str., 41 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department Gerontology, geriatrics and Nursing Care, associate professor. Phone: (812) 303-50-00 E-mail: rector@szgmu.ru

Евстратова Людмила Владимировна, канд. мед. наук
Россия, 194044, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., д. 45, лит. А. АНО «Медицинский центр Двадцать первый век», врач функциональной диагностики. Тел.: 8 (812) 380-02-38

Dr. Ludmila V. Evstratova, MD, PhD,
Russia 194044, Saint-Petersburg, Bolshoi Sampsonievskiy prospekt, 45, Lit. A, ANO «Medical Center XXI Century», doctor of functional diagnostics. Phone: 8 (812) 3800238 E-mail: www.postmaster@mc21.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 17.01.17 г.
Принята в печать: 06.06.17 г.

© Н.М.Михеева, Г.И.Выходцева, Я.Ф.Зверев, Ю.Ф.Лобанов, 2017
 УДК [612.46 : 546.41]-053.32
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-68-72

Н.М. Михеева¹, Г.И. Выходцева², Я.Ф. Зверев³, Ю.Ф. Лобанов¹

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРКАЛЬЦИУРИИ У ДЕТЕЙ. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Алтайский государственный медицинский университет, ¹кафедра пропедевтики детских болезней, ²кафедра педиатрии с курсом ДПО, ³кафедра фармакологии, Россия

N.M. Mikheeva, G.I. Vykhodtseva, Ya.F. Zverev, Yu.F. Lobanov

FEATURES OF THE COURSE OF IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA IN CHILDREN. ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS

Altai State Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: анализ клинико-лабораторных проявлений гиперкальциурии у детей г. Барнаула, проживающих в зоне резко континентального климата Юга Западной Сибири. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 239 детей в возрасте от 1 мес до 16 лет (средний возраст $6,6 \pm 2,72$ года) с идиопатической гиперкальциурией (ИГ), диагностированной по уровню кальция/креатининового коэффициента (ККК) более 0,6 ммоль/ммоль и нормального плазменного содержания кальция и паратгормона. Проводилось общеклиническое обследование, а также биохимическое исследование крови и мочи с определением уровня кальция, фосфора, креатинина, мочевины и мочевой кислоты, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, рентгеноконтрастные методы исследования по показаниям. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Отягощенная наследственность по мочекаменной болезни (МКБ) была зарегистрирована у 56,1% детей с гиперкальциурией. Анализ сопутствующей патологии показал сочетание ИГ с МКБ у 15,1% пациентов, с инфекциями мочевой системы (ИМС) – у 38,5%, с аномалиями органов мочевой системы – у 27,2% и нейрогенными расстройствами мочеиспускания – у 9,2% детей. В клинической картине заболевания преобладали дизурические расстройства (48,5%) и умеренно выраженный отечный синдром (45,6%). В мочевом осадке у детей с гиперкальциурией наиболее часто регистрировались кристаллурия (31,8%), микрогематурия (19,2%) и лейкоцитурия (13,8%). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Идиопатическая гиперкальциурия у детей нередко сочетается с такими патологическими состояниями, как ИМС, нейрогенные расстройства мочеиспускания, аномалии органов мочевой системы, и является причиной развития МКБ уже в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, идиопатическая гиперкальциурия, клинико-лабораторные проявления.

ABSTRACT

THE AIM: to study clinical and laboratory manifestations of hypercalciuria in children of Barnaul, living in the zone of sharply continental climate of the South of Western Siberia. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 239 children aged from 1 month to 16 years (mean age of 6.6 ± 2.72 years) with idiopathic hypercalciuria (IH), diagnosed according to the level of calcium/creatininemia coefficient (CCC), more than 0.6 mmol/mmol and normal plasma calcium and parathyroid hormone. Conducted physical examination and biochemical blood and urine determination of calcium, phosphorus, creatinine, urea and uric acid, ultrasound of the kidneys and bladder, radiopaque research methods indicated. **RESULTS.** Family history of urolithiasis have been reported in 56.1% children with hypercalciuria. Analysis of comorbidity showed a combination of IH with urolithiasis in 15.1% patients with urinary system infections (USI) – in 38.5%, with anomalies of the urinary system – 27.2% children with neurogenic disorders of urination – at 9.2 percent. The clinical picture of the disease prevailed dysuric disorders (48.5%) and moderately pronounced edema syndrome (45.6%). In the urinary sediment of children with hypercalciuria, the most frequently recorded crystalluria (31.8%), microhematuria (19.2%) and leukocyturia (13.8%). **CONCLUSION.** Idiopathic hypercalciuria in children is often combined with such pathological conditions as USI, neurogenic disorders of urination, abnormalities of the urinary system and it is the cause of the development of the urolithiasis already in childhood.

Key words: children, idiopathic hypercalciuria, clinical and laboratory manifestations.

Михеева Н.М. 656015, г. Барнаул, ул. Деповская, д. 17. Кафедра пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
 Тел.: 8-3852-619182, e-mail: micheeva.1974@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая гиперкальциурия (ИГ) представляет собой метаболическое нарушение, являющееся наиболее частой причиной возникновения кальциевого нефролитиаза у взрослых и детей [1–6]. Это полигенно наследуемое мультифакторное заболевание, впервые описанное в 1953 году [7], характеризуется повышенной экскрецией кальция с мочой на фоне нормокальциемии и нормального плазменного уровня паратиреоидного гормона. На практике о гиперкальциурии говорят при экскреции с мочой более 250 мг (6,25 ммоль) кальция в сутки у женщин и 300 мг (7,5 ммоль) – у мужчин или 4 мг/кг (0,1 ммоль/кг) у всех возрастов независимо от пола [8]. Кроме суточной экскреции Ca^{2+} , показателем, дающим основание судить о наличии гиперкальциурии, является определяемое в моче соотношение между выделением кальция и креатинина (Ca/Cr), которое в норме не должно превышать 0,21 мг/мг или 0,6 ммоль/ммоль. Данный показатель чаще используется у детей в связи с определенными трудностями, возникающими при сборе мочи за 24 ч. Наблюдения нефрологов свидетельствуют, что в мире как у взрослых, так и у детей отмечаются значительные колебания в распространенности ИГ. Так, если у японских детей частота идиопатической гиперкальциурии невелика и составляет лишь 0,6%, то среди детей, проживающих на острове Ла Гомера (Канарские острова), эта величина достигает 16%, а в г. Казалинске на побережье Аральского моря (Казахстан) – 38,6% [9,10]. Средние же показатели, характерные для России, развитых стран Запада, включая США, а также государств Ближнего Востока, колеблются от 3 до 11% от общей детской популяции [11,12].

Симптоматика идиопатической гиперкальциурии у детей существенно отличается от взрослых. Если у взрослых пациентов ИГ наиболее часто сочетается с развитием нефролитиаза и реже – остеопороза, у детей на первый план, как правило, выходят так называемые «некалькулезные проявления». К этим проявлениям идиопатической гиперкальциурии у детей следует отнести гематурию, дизурические расстройства, инфекции мочевых путей, болевой абдоминальный синдром [13–18]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение клинико-лабораторных проявлений гиперкальциурии у детей г. Барнаула, проживающих в зоне резко-континентального климата Юга Западной Сибири.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В наше исследование было включено 239 детей в возрасте от 1 мес до 16 лет (средний возраст

6,6±2,72 года) с идиопатической гиперкальциурией (ИГ), диагностированной по уровню кальций/креатининового коэффициента (ККК) более 0,6 ммоль/ммоль и нормального плазменного содержания кальция и паратгормона. Обязательным явилось информированное согласие пациента или его родителей на участие в исследовании. В анализ были включены результаты генеалогического анамнеза ребенка, наличие в семье и у родственников почечной и обменной патологии, наличие у ребенка сопутствующих заболеваний органов мочевой системы. Проводилось изучение соматического статуса с выявлением дизурического, болевого, отеочного синдромов. Всем больным проводили общеклинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи. Биохимические исследования включали определение в сыворотке крови содержания кальция, фосфора, мочевины, креатинина. При оценке биохимического анализа мочи обращали внимание на уровень кальция и фосфора в моче, мочевины и креатинина в моче, содержание мочевой кислоты, значение кальций/креатининового коэффициента. Состояние органов мочевой системы и наличие обструкции уточняли с помощью ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря, экскреторной урографии. Статистическая обработка материала проведена методами вариационной статистики с использованием пакета статистической программы «Statistica 6,0 for Windows». Для описания распределений применяли среднее арифметическое значение ($\bar{M}$), стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий количественных признаков, имеющих нормальное распределение, анализировали с помощью t -критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения вариационного ряда использовали χ^2 -критерий Пирсона. Значения $p < 0,05$ рассматривали как значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных составил 6,6±2,72 года, при этом число детей до 1 года было 13 (5,4 %), от 1 года до 3 лет – 62 (25,9%), 4–6 лет – 91 (38,1%), 7–14 лет – 62 (25,9%) и старше 14 лет – 11 (4,6%). По полу пациенты распределились следующим образом: мальчиков 85 (35,6%), девочек – 154 (64,4%).

Оценка генеалогического анамнеза показала, что 134 (56,1%) ребенка с гиперкальциурией имелиотягощенный семейный анамнез по мочекаменной болезни. У 45 (18,8%) детей была выявлена отягощенная наследственность по инфекции мочевой системы.

Сопутствующая патология со стороны органов мочевой системы у обследованных нами детей с гиперкальциурией представлена в таблице.

Сопутствующая патология у детей с гиперкальциурией

Нозология	Количество детей, абс.(%)
Мочекаменная болезнь	36 (15,1)
Инфекция мочевой системы	92 (38,5)
Аномалии органов мочевой системы	65 (27,2)
Нейрогенные расстройства мочеиспускания	22 (9,2)

Анализ сопутствующей патологии у обследованных нами детей, как видно из таблицы, показал сочетание гиперкальциурии с инфекцией мочевой системы у 92 (38,5%) пациентов, при этом у 38 детей (41,3%) ИМС носила рецидивирующий характер. У 36 пациентов с гиперкальциурией уже в детском возрасте была выявлена МКБ. 22 пациента (9,2%) имели различные нейрогенные расстройства мочеиспускания, при этом у 17 детей регистрировался энурез.

У 65 (27,2%) детей с гиперкальциурией были выявлены аномалии органов мочевой системы (рисунок).

Оценка клинических проявлений у детей с гиперкальциурией показала, что 116 (48,5%) пациентов имели различные дизурические расстройства. Из них 58 (24,3%) – предъявляли жалобы на редкие мочеиспускания, 19 (7,9%) пациентов отмечали болезненные мочеиспускания, у 17 (7,1%) детей отмечался энурез и, 22 (9,2%) ребенка имели императивные позывы к мочеиспусканию. Умеренные проявления отека лица, век были отмечены у 109 (45,6%) пациентов. У 28 (11,7%) обследованных детей гиперкальциурия сопровождалась болевым синдромом, при этом 20 пациентов предъявляли

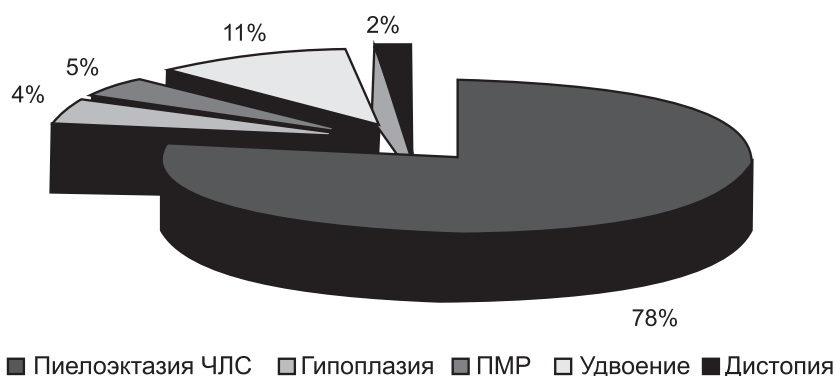
жалобы на боли в животе и 8 – в поясничной области. В то же время, у 14% пациентов гиперкальциурия протекала бессимптомно.

Результаты лабораторных исследований показали наличие мочевого синдрома в виде микрогематурии у 46 (19,2%) детей с гиперкальциурией, лейкоцитурии – у 33 (13,8%), микропротенурии – у 16 (6,7%) пациентов. Гиперстенурия регистрировалась у 89 (37,2%) обследованных детей. В мочевом осадке у 31,8% детей с гиперкальциурией отмечалась кристаллурия, статистически значимо чаще представленная солями щавелевой кислоты: оксалаты были обнаружены у 60,5% детей с кристаллурией ($p < 0,05$). Фосфатурия и уратурия регистрировались значительно реже – у 30,3 и 9,2% пациентов соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты указывают на наличие явной связи между повышенной экскрецией кальция с мочой у детей с идиопатической гиперкальциурией и такими патологическими состояниями как нейрогенные расстройства мочеиспускания, инфекция мочевой системы, болевой абдоминальный синдром, мочевой синдром в виде гематурии. Анализ литературных данных позволяет предположить, что в основном перечисленные проявления идиопатической гиперкальциурии у детей обусловлены образованием микрокристаллов в почечной ткани в результате кальциевого пересыщения мочи с повреждением и/или раздражением эпителия мочевыводящих путей.

Установлено, что у детей с идиопатической гиперкальциурией присоединение инфекции мочевой системы наблюдается значительно чаще, чем у пациентов с нормальной почечной экскрецией кальция [15,19,20]. По-видимому, в основе инфекционного повреждения эпителия мочевых путей лежит литогенный процесс, решающую роль в котором играет кристаллурия. Образующиеся микрокристаллы (главным образом оксалата кальция) являются своеобразной матрицей для бактерий, что позволяет последним накапливаться и сохранять свое присутствие в почечной ткани, не подвергаясь вымыванию с током мочи [21]. Кроме того, поверхность кристаллов создает прослойку между микроорганизмами и клетками почечных канальцев, а отсутствие прямого контакта с бактериями ослабля-



Структура врожденных аномалий органов мочевой системы у детей с гиперкальциурией.

есть. Кроме того, поверхность кристаллов создает прослойку между микроорганизмами и клетками почечных канальцев, а отсутствие прямого контакта с бактериями ослабля-

ет бактерицидные свойства уротелия [19]. Также возможно и прямое воздействие кристаллов оксалата кальция на эпителий мочевых путей, индуцирующее развитие воспалительного процесса, возможно, через усиление почечными клетками синтеза остеопонтина, который является известным стимулятором каскада воспалительных реакций [22, 23]. В ряде исследований показано, что доля детей с ИМС, имевших идиопатическую гиперкальциурию, колеблется от 16 до 44% [15, 24, 25].

Гематурия является одним из наиболее частых проявлений у детей с идиопатической гиперкальциурией. Причины, обуславливающие связь между гематурией и ИГ, до конца не выяснены. Существует гипотеза, согласно которой в основе развития гематурии при ИГ лежит процесс микрокристаллизации, который возникает в результате повышения содержания Ca^{2+} в почечной ткани. Образующиеся при этом микрокристаллы механически повреждают эпителий почечных канальцев и вызывают у детей гематурию, как и ряд других характерных для ИГ симптомов [26]. Наличие связи между гематурией и гиперкальциурией у детей подтверждается статистическими исследованиями. Как правило, у 35–40% детей с гематурией выявляется идиопатическая гиперкальциурия [14, 27, 28].

Значение гиперкальциурии в развитии ночного недержания мочи было показано рядом исследований [13, 29–31]. Предполагается, что гиперкальциурия ослабляет ночное выделение вазопрессина. Это сопровождается ослаблением почечной реабсорбции воды в дистальных канальцах и ведет к развитию ночной полиурии. Высказанное предположение позволило отнести ИГ к факторам риска ночного недержания мочи [32].

Развитие болевого абдоминального синдрома у детей с гиперкальциурией можно объяснить тем, что кальциевые кристаллы вызывают раздражение эпителия мочевых путей, что обуславливает возникновение пельвиоуретеральных спазмов и спазмов мочевого пузыря. Косвенным подтверждением этого предположения является тот факт, что нередко болевой абдоминальный синдром у детей сопровождается гематурией и инфекцией мочевых путей, которые, как полагают, также связаны с повреждающим действием кристаллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, идиопатическая гиперкальциурия у детей нередко сочетается с такими патологическими состояниями, как инфекции мочевых путей, нейрогенные расстройства мочеиспускания,

аномалии органов мочевой системы, болевой абдоминальный синдром, и может являться причиной развития мочекаменной болезни уже в детском возрасте. Это указывает на необходимость определения суточной экскреции кальция или соотношения кальция/креатинин в моче у детей с указанными патологическими состояниями для решения вопроса об адекватной коррекции метаболических нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ, Лобанов ЮФ. Нефролитиаз как проявление идиопатической гиперкальциурии у детей Барнаула. *Клиническая нефрология* 2014; 2: 35-37 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vyhodceva GI, Lobanov JuF. Nefrolitiaz kak proyavleniye idiopatcheskoj giperkal'ciurii u detej. *Klin. nefrologija* 2014; № 2: 35-37]
2. Lau KK. Clinical manifestations of pediatric idiopathic hypercalciuria. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 52-59
3. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (2): 214-219
4. Naseri M, Alamdaran SA. Metabolic factors associated with urinary calculi in children. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4 (1): 32-38
5. Wróblewski T, Wystrychowski A. Hypercalciuria. *Przegl Lek* 2011; 68 (2): 107-113
6. Copelovitch L. Urolithiasis in children. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59 (4): 881-896
7. Albright F, Henneman P, Benedict PH, Forbes AP. Idiopathic hypercalciuria: a preliminary report. *Proc R Soc Med* 1953; 46 (12): 1077-1081
8. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28 (2): 120-132
9. Kaneko K, Tsuchiya K, Kawamura R et al. Low prevalence of hypercalciuria in Japanese children. *Nephron* 2002; 91: 439-443
10. Melián JS, García-Nieto V, Sosa AM. Herencia y prevalencia de hipercalciuria en la población infantil de la isla de La Gomera. *Nefrología* 2000; 20: 510-516
11. Ларина ТА, Кузнецова ТА, Цыгин АН. Распространенность гиперкальциурии по результатам скринингового обследования детей региона с высокой частотой мочекаменной болезни. *Российский педиатрический журнал* 2007; 3: 41-44 [Larina TA, Kuznecova TA, Cygin AN. Rasprostranennost' giperkal'ciurii po re-zul'tatam skrininogovogo obsledovaniya detej regiona s vysokoj chastotoj mocheikamennoj bolezni. *Rossijskij pediatričeskij zhurnal* 2007; № 3: 41-44]
12. Manz F, Kehrt R, Lausen B, Merkel A. Urinary calcium excretion in healthy children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 894-849
13. Михеева НМ, Текутьева НА, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ, Лобанов ЮФ. Идиопатическая гиперкальциурия и нейрогенные расстройства мочеиспускания у детей Барнаула. *Клиническая нефрология* 2013; 5: 42-44 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vyhodceva GI, Lobanov JuF. Idiopatcheskaja giperkal'ciuriya i nejrogennye rasstrojstva mocheispuskanija u detej g. Barnaula. *Klin nefrologija* 2013; (5): 42-44]
14. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ, Лобанов ЮФ. Персистирующая гематурия как частое проявление идиопатической гиперкальциурии у детей. *Клиническая нефрология* 2014; 5: 42-44 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vyhodceva GI, Lobanov JuF. Persistiruyushaya gematuriya kak chastoye proyavleniye idiopatcheskoj giperkal'ciurii u detej. *Klin. nefrologija* 2014; 18 (1): 74-79]
15. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ, Лобанов ЮФ. Гиперкальциурия у детей с инфекцией мочевой системы. *Нефрология* 2014; 18 (1): 74-79 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vyhodceva GI, Lobanov JuF. Giperkal'ciuriya u detej s infekciej mochevoj sistemy. *Nefrologija* 2014; 18 (1): 74-79]
16. Михеева НМ, Зверев ЯФ, Выходцева ГИ и др. Мета-

болические нарушения мочевой системы у детей с острым болевым абдоминальным синдромом. *Клиническая нефрология* 2016; 3-4: 46-48 [Miheeva NM, Zverev JaF, Vyhodtseva GI, Lobanov JuF, Tokarev VP. Metabolicheskiye narusheniya u detej s ostrym boleym abdominalnym sindromom. *Klin. nefrologija* 2016; № 3-4: 46-48]

17. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21 (2): 214-219

18. Akl K, Ghawanmeh R. The clinical spectrum of idiopathic hyperuricosuria in children: isolated and associated with hypercalciuria/hyperoxaluria. *Saudi J Dis Transpl* 2012; 23 (5): 979-984

19. Nacaroglu HT, Demircin G, Bülbül M et al. The association between urinary tract infection and idiopathic hypercalciuria in children. *Ren Fail* 2013; 35 (3): 327-332

20. Tabel Y, Mir S. The long-term outcomes of idiopathic hypercalciuria in children. *J Pediatr Urol* 2006; 2: 453-458

21. Schwaderer A, Srivastava T. Complications of hypercalciuria. *Front Biosci (Elite Ed)* 2009; 1: 306-315

22. Жариков АЮ, Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации. *Нефрология* 2009; 13 (1): 56-72 [Zharikov A Ju, Zverev JaF, Brjuchanov VM, Lampatov VV. Sovremennyye predstavleniya o moduljatorah oksalatnogo nefrolitiaz. I. Stimuljatory kristallizacii. *Nefrologija* 2009; 13 (1): 56-72]

23. Зверев ЯФ, Жариков АЮ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации. *Нефрология* 2010; 14 (1): 29-49 [Zverev JaF, Zharikov A Ju, Brjuchanov VM, Lampatov VV. Moduljatory oksalatnogo nefrolitiaz. Ingibitory kristallizacii. *Nefrologija* 2010; 14 (1): 29-49]

24. Stojanović VD, Milošević BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (9): 1291-1295

25. Sadeghi-Bojd S, Hashemi M. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infections among children in Zahedan, Iran. *J Pak Med Assoc* 2008; 58 (11): 624-626

26. Heiliczer JD, Canonigo BB, Bishof NA, Moore ES. Noncalculi urinary tract disorders secondary to idiopathic hypercalciuria in children. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34 (3): 711-718

27. Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A, Derakhshan A. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21 (4): 673-677

28. Stapleton FB, Roy 3rd S, Noe HN, Jenkins G. Hypercalciuria in children with hematuria. *N Engl J Med* 1984; 310 (21): 1345-1348

29. Студеникин ВМ. Проблема ночного энуреза у детей: обзор литературы (2012-2013). *Лечащий врач* 2013; 5: 50-53 [Studenikin VM. Problema nochnogo enureza u detej: obzor literatury (2012-2013). *Lechashij vrach* 2013; 5: 50-53]

30. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol* 2006; 176 (3): 1147-1151

31. Azhir A, Nasser F, Fazel A et al. theology of enuresis among primary school children in Isfahan, Iran. *Saudi Med J* 2007; 28: 1706-1710

32. Mohammadjafari H., Kosaryan M., Karami H., Dabaghzadeh A. Response of enuretic children with and without hypercalciuria to nasal desmopressin. *Iran J Pediatr* 2009; 19: 5-1

Сведения об авторах:

Доц. Михеева Наталия Михайловна, канд. мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 366-179, E-mail: micheeva.1974@mail.ru

Natalia M. Micheeva MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia, Barnaul, Lenin Avenue, 40, Altai State Medical University Department of propaedeutics of children's diseases, KMedSci. Phone: (3852) 366-179, E-mail: micheeva.1974@mail.ru

Проф. Выходцева Галина Ивановна, д-р мед. наук 656038, Россия, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра педиатрии с курсом ДПО. Тел.: (3852) 366-179, E-mail: dekanat1966@bk.ru

Prof. Galina I. Vyhodtseva MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 656038 Russia, Barnaul, Lenin Avenue, 40, Altai State Medical University Department of Pediatrics with course of postgraduate education, DMedSci. Phone: (3852) 366-179, E-mail: dekanat1966@bk.ru

Проф. Зверев Яков Федорович 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: zver@agmu.ru

Prof. Yakov. F. Zverev, DMedSci

Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Leninast., 40 Altai State Medical University Department of Pharmacology. Phone: (3852) 619-182; E-mail: zver@asmu.ru

Проф. Лобанов Юрий Федорович 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: luf@list.ru

Prof. Urii. F. Lobanov, DMedSci. Affiliations: Russia 656000, Barnaul, Leninast., 40 Altai State Medical University Department of Propaedeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-182; E-mail: luf@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.01.17 г.
Принята в печать: 06.06.17 г.

© И.А.Козыро, А.В.Сукало, 2017
УДК 616.611-002-036.12-06-053.32
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-73-78

И.А. Козыро, А.В. Сукало

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ВТОРИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОВ У ДЕТЕЙ

1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Беларусь

I.A. Kozyro, A.V. Sukalo

FACTORS OF PROGRESSION OF SECONDARY GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

1-st Department of children diseases Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

РЕФЕРАТ

В статье представлены современные знания о новых маркерах, применяемых для диагностики и мониторинга активности волчаночного и нефрита при геморрагическом и АНЦА-васкулитах у детей, что может быть использовано в практической работе нефролога для оптимизации проводимого лечения и определения его продолжительности.

Ключевые слова: люпус-нефрит, нефрит при геморрагическом васкулите, АНЦА-ассоциированный нефрит, дети, антитела, цитокины.

ABSTRACT

This article presents the modern data of the new markers for diagnostics and monitoring the activity of lupus nephritis at Henoch-Schoenlein purpura and ANCA vasculitis in children, which can be used in practice of nephrologists to optimize the treatment and determine its duration.

Key words: lupus nephritis, Henoch-Schoenlein purpura nephritis, ANCA-associated nephritis, children, antibodies, cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) и геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха (ГВ) занимают лидирующие позиции среди системных васопатий у детей. Поражение почек при СКВ, по данным световой микроскопии, варьирует, в среднем, от 50 до 70%. Однако при использовании электронной микроскопии те или иные признаки поражения почек при СКВ удается обнаружить даже при отсутствии мочевого синдрома. При ГВ характерные черты гломерулопатии выявляют в 25–80% случаев.

На сегодняшний день не существует ни одного «универсального» специфического для волчаночного и нефрита при ГВ маркера, позволяющего проводить раннюю диагностику, мониторинг активности непосредственно нефрита, что указывает на необходимость поиска наиболее чувствительных и специфичных предикторов обострения почечного процесса для оптимизации лечения и прогноза при данном заболевании [6].

Целью нашего исследования явилось исследование факторов активации T-(CCL5/RANTES)- и B (BAFF)-лимфоцитов, провоспалительных медиаторов (Caspase-1, TNF α , IL-1 β), маркеров сосудистых нарушений и прогрессирования фиброгенеза (VEGF, TGF- β 1) у детей с вторичными гломерулонефритами (ГН) [вследствие СКВ, люпус-нефрита (ЛН), посткапилляротоксического (ПН) и нефрита при АНЦА-васкулите] и уточнение их вклада в развитие и прогрессирование вышеприведенной патологии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для выявления молекулярных медиаторов развития и прогрессирования ГН у детей проведен ИФА с использованием тест-систем R&D Systems Quantikine ELISA: «Human CCL5/RANTES», «Human BAFF/BLys/TNFSF13B», «TNF α », «VEGF», «Human Caspase-1/ICE», «Human IL-1 β /IL-1F2», «Human TGF- β 1». Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению прилагаемыми производителями (США, Канада). Учет результатов проводили на

Козыро И.А. Республика Беларусь, г. Минск, 220116, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. E-mail: kozyroia@mail.ru

ИФА – анализаторе «АИФ-М/340» («Витязь», Республика Беларусь) при длине волны 450 нм.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2003» («Microsoft Corporation», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено обследование 106 пациентов с первичными и вторичными ГН, а также 36 условно здоровых детей группы контроля. Основную группу составили 40 пациентов с вторичными ГН вследствие СКВ, ЛН (n=20), вторичным посткапилляротоксическим нефритом (ПН) вследствие геморрагического васкулита Шенлейна-Геноха (n=16), вторичным нефритом вследствие системного васкулита (СВ), гранулематоза Вегенера (n=4). В группу сравнения вошли пациенты с IgA-нефропатией (n=21), нефропатией минимальных изменений (n=21), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n=21), мезангиокапиллярным гломерулонефритом (n=3). 34 пациента были обследованы динамически в процессе лечения. Возраст пациентов варьировал от 2 до 18 лет ($13,2 \pm 4,1$ года). Проведено клинико-лабораторное, инструментальное, иммунологическое, вирусологическое обследование. Выполнена гистологическая, иммуногистохимическая и электронно-микроскопическая оценка нефробиоптатов текущего (n=106) и архивного (27 с ЛН и ПН) материала.

Результаты исследования регулятора активации нормальной Т-клеточной экспрессии и секреции CCL5/RANTES и фактора активации В-лимфоцитов BAFF в сыворотке крови пациен-

тов с вторичными, первичными ГН и здоровых детей представлены в табл. 1.

У пациентов с СКВ, ЛН концентрация CCL5/RANTES в сыворотке крови составила 450–2000 ЕД (25–75%, ДИ 495–755), медиана – 530, в среднем $747,0 \pm 106,8$. У пациентов с вторичным ПН CCL5/RANTES 470–1800 ЕД (25–75%, ДИ 515–1220), медиана – 770, в среднем $921,3 \pm 114,1$, при поражении почек вследствие СВ концентрация CCL5/RANTES составила 520–2000 ЕД (25–75%, ДИ 525–2000), медиана – 1265, в среднем $1263,0 \pm 425,8$ (рис. 1).

В период снижения активности патологического процесса (ремиссии) у пациентов с вторичными ГН происходило достоверное уменьшение концентрации CCL/RANTES (250–1500, ДИ 475–500, медиана 500, в среднем $550,7 \pm 29,16$) в сравнении с обострением ($p=0,0002$), рис. 2.

У пациентов с СКВ, ЛН концентрация BAFF в сыворотке крови составила 125–2000 ЕД (25–75%, ДИ 250–600), медиана – 425, в среднем $326 \pm 140,6$. У пациентов с вторичным ПН BAFF в сыворотке крови 240–1000 ЕД (25–75%, ДИ 325–625), медиана – 435, в среднем $515,6 \pm 67,5$, при поражении почек вследствие системного васкулита концентрация BAFF в сыворотке крови составила 400–1000 ЕД (25–75%, ДИ 440–1000), медиана – 740, в среднем $720,0 \pm 162,5$ (рис. 3).

В период снижения активности патологического процесса (ремиссии) у пациентов с вторичными ГН происходило достоверное уменьшение концентрации BAFF (с 125–2000 до 110–1000 ЕД, ДИ 325–1000 до 250–370, медиана с 480 до 290, в среднем $631,5 \pm 75,97$) в сравнении с обострением ($p=0,01$) (рис. 4).

Показано участие факторов активации Т- и В-лимфоцитов (CCL/RANTES, BAFF) в развитии вторичных ГН в сравнении с контролем и группой первичных ГН. При вторичных ГН концентрация CCL/RANTES, BAFF коррелировала со степенью тяжести патологического процесса в почечной ткани: АГ, креатинином в сыворотке крови, выраженностью протеинурии и длительностью ее

Таблица 1

Концентрация молекул активации RANTES и BAFF у детей с ГН

Группы	Медиаторы	Концентрация, ЕД	25–75% ДИ	Медиана	M $\pm$ m
Вторичные ГП	RANTES	450–2000 *	510–1200 **	535	868,3 $\pm$ 82,42
	BAFF	125–2000 *	250–675	440	589,9 $\pm$ 79,4
Первичные ГП	RANTES	125–1200 **	460–660	500	550,7 $\pm$ 29,16
	BAFF	62,5–1200 **	200–417,5	280	317 $\pm$ 23,34
Здоровые дети	RANTES	125–510 *, **	365–480	460	411,7 $\pm$ 18,39
	BAFF	62,5–300 *, **	125–250 **	150	174,4 $\pm$ 10,93

* $p=0,0001$; ** $p=0,0003$.

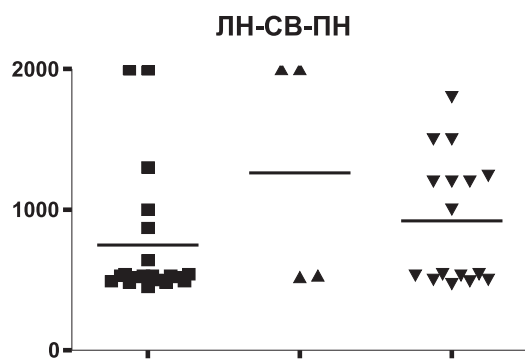


Рис. 1. Концентрация CCL/RANTES в сыворотке крови у пациентов с вторичными ГН.

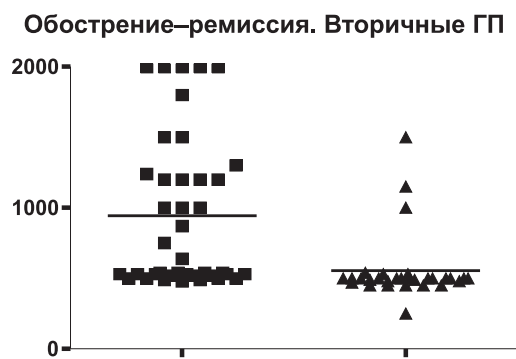


Рис. 2. Концентрация CCL/RANTES в сыворотке крови у пациентов с вторичными ГН в период активных проявлений и ремиссии.

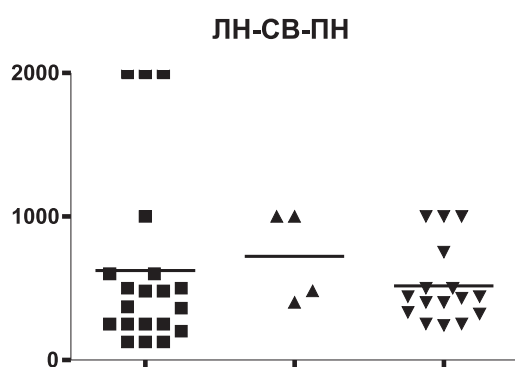


Рис. 3. Концентрация BAFF в сыворотке крови у пациентов с вторичными ГН.

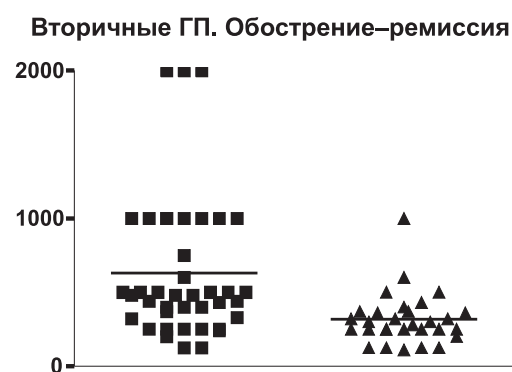


Рис. 4. Концентрация BAFF в сыворотке крови в периоды обострения и ремиссии у пациентов с вторичными ГН ($p=0,01$).

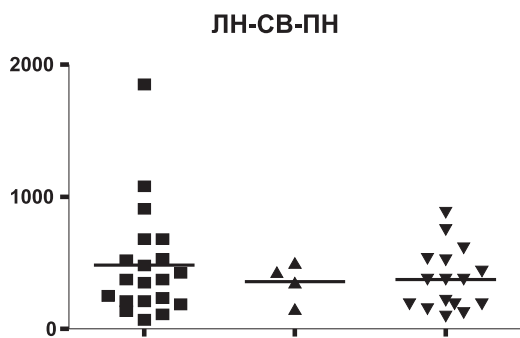


Рис. 5. Концентрация VEGF в сыворотке крови у пациентов с вторичными ГН.



Рис. 6. Концентрация VEGF в сыворотке крови при обострении и ремиссии вторичных ГН.

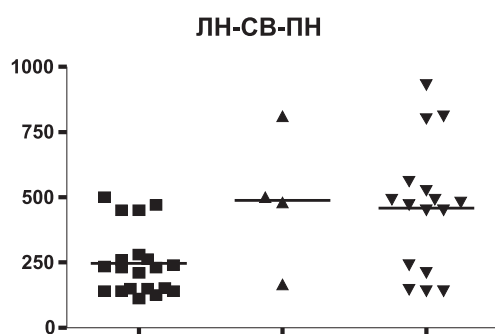


Рис. 7. Концентрация TGF-1β в сыворотке крови у пациентов с вторичными ГН.

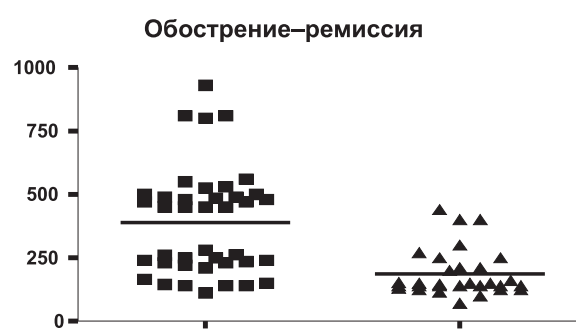


Рис. 8. Концентрация TGF-1β в сыворотке крови у пациентов с обострением и ремиссией ЛН и ПН.

персистирования, гематурии, морфологическими и лабораторными признаками высокой активности ЛН и ПН. В случае положительной клинико-лабораторной динамики отмечалось снижение вышеприведенных молекул и, наоборот, при развитии обострения заболевания концентрация CCL/RANTES и BAFF повышалась, что позволяет использовать их в клинической практике в качестве дополнительных иммунологических маркеров для диагностики и оценки эффективности проводимой патогенетической терапии.

Результаты определения концентрации сосудистого фактора роста VEGF и профибротического фактора роста TGF-1 β приведены в табл. 2.

У пациентов с СКВ, ЛН концентрация VEGF в сыворотке крови составила 70–1850 ЕД (25–75%, ДИ 210–605), медиана – 375, в среднем 483,2 $\pm$ 93,4. У пациентов с вторичным ПН концентрация VEGF 93,8–880 ЕД (25–75%, ДИ 188–525), медиана – 375, в среднем 374,6 $\pm$ 58,6, при СВ концентрация VEGF в сыворотке крови составила 150–500 ЕД (25–75%, ДИ 250–465), медиана – 390, в среднем 357,5 $\pm$ 75,7 (рис. 5)

В период снижения активности патологического процесса (ремиссии) у пациентов с вторичными ГП происходило достоверное уменьшение концентрации VEGF (с 93,8–1850 до 46,9–770 ЕД, ДИ 210–525 до 100–222,5, медиана с 375 до 188, в среднем от 442 $\pm$ 51,3 до 198 $\pm$ 27,1) в сравнении с обострением ($p=0,01$) (рис. 6).

У пациентов с ЛН концентрация TGF-1 β в

сыворотке крови составила 112,0–500,0 ЕД (25–75%, ДИ 145–271,5), медиана – 230, в среднем 246,4 $\pm$ 27,9, с вторичным ПН TGF-1 β в сыворотке 140,0–930,0 ЕД (25–75%, ДИ 225–542,5), медиана – 475, в среднем 458,1 $\pm$ 60,9, с СВ концентрация TGF-1 β 165–810,0 ЕД (25–75%, ДИ 322,5–655), медиана – 490,0, в среднем 488,8 $\pm$ 131,7 (рис. 7).

В период снижения активности патологического процесса (ремиссии) у пациентов с вторичными ГП происходило достоверное уменьшение концентрации TGF-1 β (с 112–930 до 70–440 ЕД, ДИ от 230–495 до 135–230, медиана с 450 до 147,5, в среднем от 389,5 $\pm$ 33,01 до 186,9 $\pm$ 16,9) в сравнении с обострением ($p=0,001$), рис. 8.

У пациентов с вторичными ГП (ЛН, ПН) и ФСГС концентрация профибротических факторов роста коррелировала с клиническими (уровнем сывороточного креатинина, АГ, выраженностью протеинурии) и морфологическими признаками тяжести патологического процесса (гиперклеточность клубочков с сегментарным некрозом, сегментарный ГС с наличием спаек, наличие субэндотелиальных эозинофильных депозитов, процент тотально склерозированных клубочков, фиброклеточных и фиброзных полулуний, утолщение стенок сосудов и периваскулярной инфильтрацией), а также формированием резистентности к проводимой терапии. Исследование VEGF у пациентов с ЛН, ПН и ФСГС в динамике позволяет прогнозировать течение вторичных ГП и ФСГС.

Результаты определения молекулярных медиа-

Таблица 2

Концентрация факторов роста VEGF и TGF-1 β у пациентов с ГН

Группы	Медиаторы	Концентрация, ЕД	25–75% ДИ	Медиана	M $\pm$ m
Вторичные ГП	VEGF	70–1850 *	188–525	375	427,1 $\pm$ 52,7
	TGF-1 β	112–930 *	151,5–485	261,5	355,3 $\pm$ 34,6
Первичные ГП	VEGF	23,4–1200	110–237,5 **	150	225,7 $\pm$ 29,9
	TGF-1 β	62,5–820,0	150–400 **	245	277,3 $\pm$ 19,2
Здоровые дети	VEGF	23,4–415 *	125–215 **	127,5	157 $\pm$ 12,9
	TGF-1 β	31,2–180 *	120–150 **	140	130,9 $\pm$ 4,9

* $p=0,0001$, ** $p=0,001$.

Таблица 3

Концентрация провоспалительных цитокинов каспазы-1, IL-1 β , TNF α у детей с ГН

Группы	Медиаторы	Концентрация, ЕД	25–75% ДИ	Медиана	M $\pm$ m
Вторичные ГП	Каспаза-1	25–400 *	90–365	220	215,3 $\pm$ 22,2
	IL-1 β	15,6–95 *	15,6–31,3	28,5	34,2 $\pm$ 3,4
	TNF α	25–125 *	40,0–67,5	60	60,09 $\pm$ 4,3
Первичные ГП	Каспаза-1	300–400	80–250 **	120	169,7 $\pm$ 14,9
	IL-1 β	3,9–85,0	10–25 **	15,6	18,6 $\pm$ 1,6
	TNF α	15,6–85,0	20–47,5 **	31,2	37,3 $\pm$ 2,3
Здоровые дети	Каспаза-1	12,5–100 *	45–70 **	50	52,57 $\pm$ 3,9
	IL-1 β	3,9–31,2 *	7,3–16,3 **	13,8	12,84 $\pm$ 1,2
	TNF α	15,6–62,5 *	31,2–42,5 **	40	37,9 $\pm$ 2,03

* $p<0,005$.

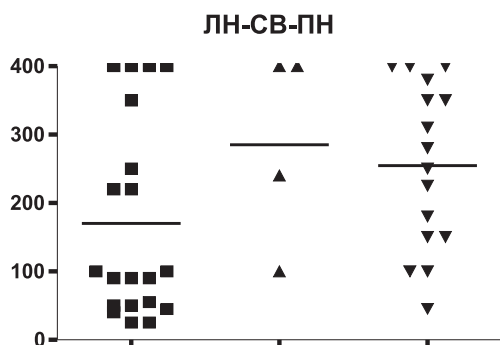


Рис. 9. Концентрация каспазы-1 в сыворотке крови при вторичных ГП.



Рис. 10. Концентрация каспазы-1 в сыворотке крови при обострении и ремиссии у пациентов с вторичными гломерулопатиями.

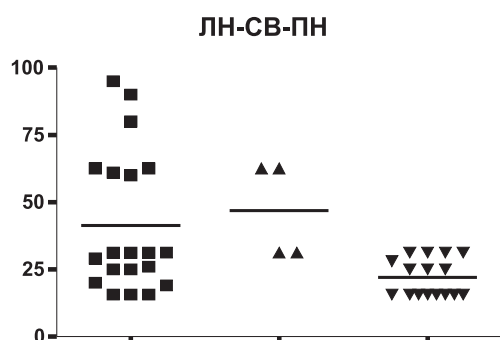


Рис. 11. Концентрация IL-1β в сыворотке крови у детей с ЛН, СВ, ПН.



Рис. 12. Концентрация IL-1β в сыворотке крови при обострении и ремиссии вторичных ГП.

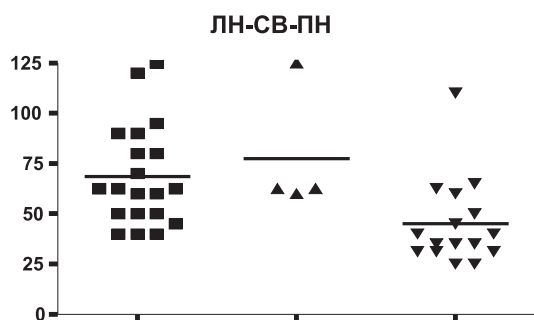


Рис. 13. Концентрация TNFα в сыворотке крови при вторичных ГП.



Рис. 14. Концентрация TNFα в сыворотке крови при вторичных ГП в периоды обострения и ремиссии.

торов – провоспалительных цитокинов каспазы-1, IL-1β, TNFα представлены в табл. 3.

У пациентов с ЛН концентрация каспазы в сыворотке крови составила 25–400 ЕД (25–75%, ДИ 50–300), медиана – 95, в среднем $170 \pm 32,3$, с вторичным ПН концентрация каспазы составила 45–400 ЕД (25–75%, ДИ 150–365), медиана – 265, в среднем $254,4 \pm 30,4$, с СВ 100–400 ЕД (25–75%, ДИ 170–400), медиана – 320, в среднем $285 \pm 72,3$ (рис. 9).

В период снижения активности патологического процесса (ремиссии) у пациентов с вторичными ГП происходило достоверное уменьшение концентрации каспазы (с 25–400 до 45–400 ЕД, доверительный интервал от 100–400 до 75–235, медиана

с 245 до 100, в среднем $242,3 \pm 21,9$ до $157 \pm 19,6$) в сравнении с обострением ($p=0,007$), рис. 10.

У пациентов с ЛН концентрация IL-1β в сыворотке крови составила 15,6–95,0 ЕД (25–75%, ДИ 22,5–61,75), медиана – 31,2, в среднем $41,3 \pm 5,8$. У пациентов с вторичным ПН IL-1β в сыворотке крови 15,6–31,3 ЕД (25–75%, ДИ 15,6–29,6), медиана – 20,3, в среднем $22,04 \pm 1,7$. У детей с нефритом вследствие СВ концентрация IL-1β – 31,2–62,5 ЕД (25–75%, ДИ 31,25–62,5), медиана – 46,9, в среднем $46,9 \pm 9$ (рис. 11).

В период снижения активности патологического процесса (ремиссии) у пациентов с вторичными ГП происходило достоверное уменьшение концен-

трации IL-1 β (с 15,6–95,0 до 3,9–62,5 ЕД, доверительный интервал 19,5–60,5 до 11,7–31,2, медиана с 31,2 до 15,6, в среднем 36,6 $\pm$ 3,5 до 20,7 $\pm$ 2,2) в сравнении с обострением ($p=0,007$) (рис. 12).

У пациентов с СКВ, ЛН концентрация TNF α в сыворотке крови составила 40,0–125,0 ЕД (25–75%, ДИ 50–85), медиана – 62,5, в среднем 68,6 $\pm$ 5,6. У пациентов с вторичным ПН TNF α в сыворотке 25,0–110,0 ЕД (25–75%, ДИ 31,2–37,5), медиана – 37,5, в среднем 45,07 $\pm$ 5,4. У детей с СВ TNF α в сыворотке крови 60–125,0 ЕД (25–75%, ДИ 61,25–93,75), медиана – 62,5, в среднем 77,5 $\pm$ 15,8 (рис. 13).

В период снижения активности патологического процесса (ремиссии) у пациентов с вторичными ГП происходило достоверное уменьшение концентрации TNF α (с 25,0–125 до 20–70 ЕД, доверительный интервал 40–80 до 31,2–50,0, медиана с 60 до 35, в среднем 62,6 $\pm$ 4,6 до 40,7 $\pm$ 2,5) в сравнении с обострением ($p=0,003$) (рис. 14).

У пациентов с вторичными ГП выявлено достоверное увеличение концентрации каспазы-1, IL-1 β и TNF α ($p<0,05$) в сравнении со здоровыми. В группах пациентов с вторичными ГП концентрация провоспалительных цитокинов коррелировала со степенью тяжести патологического процесса в почечной ткани (выраженностью протеинурии, гематурии, уровнем сывороточного креатинина, АГ, морфологическими и лабораторными признаками высокой активности ЛН и ПН).

Установленное достоверное увеличение концентрации провоспалительных цитокинов каспазы-1, IL-1 β , TNF α у пациентов с вторичными ГП ($p<0,05$) по сравнению с контролем и группой сравнения, а также изменение концентрации вышеприведенных цитокинов в процессе лечения или, наоборот, развития рецидива болезни свидетельствует об их участии в патогенезе ЛН, ПН и нефрита при системном васкулите, что позволяет использовать их в качестве дополнительных критериев в диагностике и оценке адекватности проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано участие факторов активации Т- и В-лимфоцитов (CCL/RANTES, BAFF), профибротических факторов роста (TGF-1 β , VEGF) и провоспалительных цитокинов (каспазы-1, IL-1 β , TNF α) в развитии вторичных ГП, их корреляция со степенью тяжести патологического процесса в почечной ткани, а также изменение концентрации вышеприведенных молекул в случае обострения или ремиссии, что позволяет использовать их в

клинической практике в качестве дополнительных иммунологических маркеров для диагностики и оценки эффективности проводимой патогенетической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Salgado A, Herrera-Diaz C. Lupus nephritis: an overview of recent findings. *Autoimmune disease*, Volume 2012, Article ID 849684, 21 p
2. Jordan N, Lutalo PM, D'Cruz DP. Novel therapeutic agents in clinical development for Systemic Lupus Erythematosus. *BMC Medicine* 2013; 3 11(1):120
3. Niaudet P, Salomon R. Systemic Lupus Erythematosus. In: E. D Avner, W.E. Harmon, P Niaudet. *Pediatric Nephrology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004; 865-886
4. Rees L. In L. Rees, N. Webb, P. Brogan. *Paediatric nephrology*, London: Oxford University Press, 2007; 282-296
5. Avramescu C, Biciusca V, Daianu T. et al. Cytokine panel and histopathological aspects in the systemic lupus erythematosus. *Romanian journal of Morphology and Embryology* 2010; 51(4): 633-640
6. Brunner HI, Bennett MR, Mina R et al. Association of noninvasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2012 Aug;64(8):2687-2697
7. Edelbauer M, Kshirsagar S, Riedl M et al. Markers of childhood lupus nephritis indicating disease activity. *Pediatr Nephrology* 2011; 26:401-410
8. Vachvanichsanong P, McNeil E. Pediatric lupus nephritis: more options, more chances? *Lupus* 2013; 22(6):545-553
9. Watson L, Beresford M. Urine biomarkers in juvenile-onset SLE nephritis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(3): 363-374
10. Vincent FB, Saulep-Easton D, Feggett WA et al. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013 Jun;24(3):203-215
11. Козыро ИА, Сукало АВ. Новые маркеры в диагностике люпус-нефрита у детей (обзор литературы). *Нефрология* 2015;19 (3):39-43 [Kozyro IA, Sukalo AV. Novyye markeryi v diagnostike lyupus-nefrita u detey (obzor literaturyi). *Nefrologiya* 2015;19 (3):39-43]

Сведения об авторах:

Доц. Инна Александровна Козыро, канд. мед. наук Республика Беларусь, г. Минск, 220116, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. E-mail: kozyroia@mail.ru Associate professor Inna A. Kozyro, MD, PhD, Affiliations: Republic Belarus, Minsk 220116, Dzerzhinski Ave., 83 Belarusian State Medical University First Department of children diseases. E-mail: kozyroia@mail.ru

Проф., академик Александр Васильевич Сукало, д-р мед.наук Республика Беларусь, г. Минск, 220116, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней. Заведующий, зам. Председателя Президиума Национальной академии наук Беларуси. Academic Alexandr V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci Affiliaton: Republic Belarus, Minsk 220116, Dzerzhinski Ave., 83 Belarusian State Medical University First Department of children diseases, Chief, Deputy Chairman of the Presidium of the Belarus National Academy of Sciences.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.12.16 г.
Принята в печать: 06.06.17 г.

© К.Н.Зеленин, А.М.Есаян, А.Ш.Румянцев, 2017
 УДК 616.61-008.64-036.12 : 616.151.5
 doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-79-83

К.Н. Зеленин^{1,2}, А.М. Есаян², А.Ш. Румянцев^{3,4}

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

¹Отделение гемодиализа Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Волосевич, г.Архангельск, ²кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ³кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, ⁴кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

K.N. Zelenin^{1,2}, A.M. Esayan², A.Sh. Rumyantsev^{3,4}

PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

¹ Hemodialysis unit, First city clinical hospital named after E. E. Volosevich, Arkhangelsk, ² Department of nephrology and dialysis, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, ³ Department of faculty therapy, Saint-Petersburg state University, ⁴ Department of propedeutic of internal diseases, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

Тромбоэмболические осложнения у больных на гемодиализе оказывают существенное влияние на длительность и качество жизни пациентов. **ЦЕЛЬ:** изучить функциональное состояние тромбоцитов при ХБЗ С5д. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 61 пациента с ХБЗ С5д. Длительность заместительной почечной терапии 133 (74–177) мес. Функциональную активность тромбоцитов оценивали в пробах с аденозиндифосфатом и адреналином. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средняя величина агрегации тромбоцитов в пробе с АДФ составила 59,5 (32,5–87,5)%. Функциональная активность тромбоцитов была снижена у 35 пациентов и не изменена у 26 пациентов. Средняя величина агрегации тромбоцитов в пробе с адреналином составила 68,5 (57,5–73,5)%. Функциональная активность тромбоцитов была снижена у 38, нормальной – у 8 и повышена у 15 пациентов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проба с адреналином является предпочтительной при изучении функциональной активности тромбоцитов при ХБЗ С5д.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, функциональная активность тромбоцитов.

ABSTRACT

Thromboembolic complications in patients on hemodialysis have a significant impact on the duration and quality of life of patients. **THE AIM:** to study the functional status of platelets at the CKD 5d. **PATIENTS AND METHODS.** We examined 61 patients with CKD 5d. The duration of renal replacement therapy 133 [74–177] months. The functional activity of platelets was evaluated in the samples with adenosine diphosphate and adrenaline. **RESULTS.** The average value of platelet aggregation in the sample with adenosine diphosphate was 59.5 [of 32.5 and 87.5]%. The functional activity of platelets was decreased in 35 of patients and not changed in 26 patients. The average value of platelet aggregation in the sample with epinephrine accounted for 68.5 [57.5–73.5]%. The functional activity of platelets was reduced in 38, normal in 8 and increased in 15 patients. **CONCLUSION.** Test with adrenaline is preferred in the study of the functional activity of platelets in CKD 5d.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, functional activity of platelets.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения свертывающей системы крови представлены у больных с терминальной почечной недостаточностью широким спектром тяжелых клинических состояний от желудочно-кишечных кровотечений до тромбозов артериовенозной фистулы. Причинами последних считают нарушения в свертывающей системе крови, особенности расположения АВФ, наличие стенозов и аневризм. Однако, нередко тромбоз сосудисто-

го доступа возникает без очевидных причин, что предполагает участие активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [1].

Тромбоциты у больных на гемодиализе (ГД) подвергаются различным влияниям: токсическим, лекарственным, гемодинамическим. Поэтому детальный анализ конкретной причины изменения их функциональной активности нередко затруднен. Кроме того, в большинстве случаев объемы выборки пациентов невелики. Возможно, по этим причинам публикации последних лет иногда носят противоречивый характер [2, 3].

Целью настоящего исследования было изуче-

Зеленин К.Н. Россия, 163001, г. Архангельск, ул.Суворова, д. 1. ГБУЗ «Первая городская КБСМП им. Е.Е. Волосевич», отделение гемодиализа. Тел.: (8182) 27-67-72, 63-27-34, E-mail: knzelenin@mail.ru

ние функциональной активности тромбоцитов у пациентов с хронической болезнью почек С5д (ХБП С5д).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 61 пациента с ХБП С5д, получавших лечение программным ГД в отделения диализа ГБУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска.

Критериями включения в исследование были:

- длительность заместительной почечной терапии не менее 3 мес;
 - отсутствие обострений основного заболевания в течение 6 мес;
 - отсутствие госпитализаций в течение 3 мес;
 - отсутствие трансплантации почки в анамнезе.
- Критериями исключения считали:
- инфекционный эндокардит;
 - ревматические пороки сердца;
 - гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма;
 - наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения;
 - сердечную недостаточность III–IV ф. кл.;
 - прием дезагрегантов;
 - системные заболевания соединительной ткани;
 - выраженные клинические проявления атеросклероза церебральных сосудов и сосудов нижних конечностей;

- злоупотребление алкоголем;
- хронические заболевания печени;
- тяжелую степень БЭН (индекс массы тела $<19 \text{ кг/м}^2$; концентрация в сыворотке крови альбумина $<25 \text{ г/л}$, трансферрина $<1,6 \text{ г/л}$, абсолютное количество лимфоцитов $<0,9 \times 10^9/\text{л}$).

Среди больных было 30 мужчин и 31 женщина, средний возраст 49,0 (39,0–55,0) лет. Основной причиной развития ХБП явились: хронический гломерулонефрит – у 31, хронический интерстициальный нефрит – у 6, аномалия развития почек – у 8, сахарный диабет 1-го типа – у 4, АДПП – у 8 и у 4 человек – артериолосклеротический нефросклероз.

Длительность лечения гемодиализом составила 133 (74–177) мес. У 10 человек была диагностирована ИБС. Среди пациентов 14 человек (22,9%) не курили никогда, 37 (60,7%) – курили и перестали, 10 (16,4%) – курят по настоящее время. Неблагоприятная наследственность по сердечно-сосудистой патологии была отмечена у 28 больных (45,9%).

Сосудистым доступом у 52 пациентов являлась

АВ-фистула и у 9 – протез. Анализировали функцию только нативной артериовенозной фистулы. ГД больным проводили по стандартной программе (3 раза в неделю по 4–4,5 ч) на аппаратах «F4008 S» («Fresenius») с использованием бикарбонатного диализирующего раствора. Процедуру осуществляли на индивидуально подобранных полисульфоновых диализаторах «F6», «F7», «F8 HPS» («Fresenius»), клиренс которых по мочеви-не *in vivo* колебался от $196 \pm 9,0$ до $234 \pm 11,0 \text{ мл/мин}$. Скорость кровотока составляла $350 \pm 27 \text{ мл/мин}$, поток диализирующего раствора – 500 мл/мин . Обеспеченная доза диализа (индекс spKT/V) составляла не менее 1,3 [4]. Тромбоз фистулы в анамнезе регистрировали у 28 пациентов (53,8%): 1 раз – у 17 (32,7%), 2 раза – у 6 (11,5%), 3 и 4 раза соответственно – у 1 (1,9%) и более 4 раз – у 3 пациентов (5,7%).

У всех больных было проведено традиционное нефрологическое обследование. Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas-Integra 400» (Швейцария) реагентами этой же фирмы. Результаты приведены в табл. 1.

Забор крови для исследования системы гемостаза производили в вакутейнеры с 3,8% раствором цитрата натрия до сеанса ГД. Исследование функциональной активности тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре «Chronolog 490» (США) с использованием в качестве индукторов агрегации тромбоцитов растворов адреналина в конечной концентрации 5 мкмоль/л и аде-нозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации 10 мкмоль/л (соотношение плазма/индуктор = 500 мкл/5 мкл). Время наблюдения за агрегационной кривой в процессе исследования функциональной активности тромбоцитов составляло 6 мин. Получение богатой тромбоцитами и бестромбоцитной плазмы осуществляли с помощью центрифуги «Labsystems» (Финляндия) при частоте вращения 1000 об/мин в течение 5 мин и 2700 об/мин в течение 15 мин соответственно. Стандартизацию по количеству тромбоцитов плазмы, богатой тромбоцитами, не выполняли. Определение количества тромбоцитов проводили в венозной крови стабилизированной $\text{K}_3 \text{ EDTA}$ на гематологическом анализаторе «Hemolux-18» (Китай).

Статистический анализ результатов выполняли с применением пакета прикладных статистических программ «Statistica v10.0» («StatSoft Inc», США). В связи с тем, что все изучаемые показатели имели несимметричное распределение, использовали непараметрические статистические

Таблица 1

Результаты лабораторного обследования пациентов

Показатель	Медиана	25-й квартиль	75-й квартиль
Гемоглобин, г/л	107,0	97,0	114,0
Гематокрит, %	30,7	29,2	33,2
«Доза диализа», КТ/В	1,50	1,40	1,70
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	202,0	165,0	248,0
Креатинин до ГД, мкмоль/л	986,0	893,0	1133,0
Мочевина до ГД, ммоль/л	26,6	23,0	29,9
Билирубин, мкмоль/л	7,6	6,5	8,6
Альбумин, г/л	41,0	39,0	42,8
АЛТ, ЕД/л	14,5	10,0	24,7
АСТ, ЕД/л	16,7	13,3	20,5
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	79,4	57,9	105,0
Натрий до ГД, ммоль/л	139,0	135,5	142,03
Калий до ГД, ммоль/л	6,05	5,4	6,6
Кальций общий до ГД, ммоль/л	2,30	2,19	2,43
Кальций ионизированный до ГД, ммоль/л	1,14	1,03	1,23
Неорганический фосфат до ГД, ммоль/л	2,05	1,73	2,35
Общий холестерин, ммоль/л	4,9	4,2	5,7
Паратиреоидный гормон, пг/мл	117,0	57,6	405,6
С-реактивный белок, мг/л	1,5	1,0	2,0
Железо, мкмоль/л	10,4	7,0	14,9

критерии. Центральные тенденции представлены как медиана (нижний – верхний квартиль). Для попарного сравнения независимых групп использовался критерий Манна–Уитни. Для оценки силы связи между изучаемыми переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя величина агрегации тромбоцитов в пробе с АДФ составила 68,5 (57,5–73,5)%. Функциональная активность тромбоцитов была снижена у 35 (57,3%) пациентов и не изменена у 26 (42,6%) пациентов. При проведении корреляционного анализа были выявлены следующие взаимосвязи величины агрегации тромбоцитов с АДФ с величиной гематокрита ($R_s = -0,275$, $p = 0,033$), числом тромбоцитов ($R_s = 0,388$, $p = 0,002$), величиной объемного кровотока по артериовенозной фистуле ($R_s = -0,816$, $p = 0,007$), скоростью фибринолиза ($R_s = 0,363$, $p = 0,004$).

Агрегация тромбоцитов с адреналином была снижена у 38 (62,3%), нормальной – у 8 (13,1%) и повышена – у 15 (24,6%). При проведении корреляционного анализа были выявлены следующие взаимосвязи величины агрегации тромбоцитов с адреналином: с концентрацией в сыворотке крови мочевины до сеанса ГД ($R_s = 0,262$, $p = 0,042$), щелочной фосфатазы ($R_s = 0,260$, $p = 0,045$), скоростью фибринолиза ($R_s = 0,324$, $p = 0,011$).

В табл. 2 представлено распределение больных в зависимости от величины агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и адреналином.

Несмотря на наличие статистически значимой взаимосвязи обоих показателей ($R_s = 0,650$, $p = 0,001$), одновременное увеличение стимулированной агрегации тромбоцитов отмечалось лишь у 19,7% пациентов.

В табл. 3 и 4 приведены результаты исследования плазменного гемостаза в зависимости от реакции на стимуляцию тромбоцитов адреналином.

Функциональная активность тромбоцитов при стимуляции АДФ не была увеличена ни у кого из пациентов. Независимо от того, соответствовала ее величина нормальным значениям или была снижена, медиана уровня фибриногена, величины АЧТВ и АТ III не превышали нормальных значений, ТВ и D-димеры находились в области верхней границы нормы, а скорость фибринолиза и концентрация РКФМ были увеличены.

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от величины агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и адреналином, $\chi^2 = 29,337$, $p = 0,0001$

С АДФ	С адреналином			Всего
	снижена	норма	повышена	
норма	32	0	3	35
повышена	6	8	12	26
Всего	38	8	15	61

Вместе с тем, при стимуляции адреналином у пациентов с активацией тромбоцитов отмечалась наиболее высокая скорость фибринолиза одновременно с нормальным уровнем D-димеров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с ХБП С5д являются наиболее сложной группой для изучения гемостаза. Слишком много факторов оказывают влияние на состояние свертывающей системы крови. К ним можно отнести и влияние собственно уремии, и применение антикоагулянтов во время процедуры ГД, и прием ряда препаратов, опосредованно способствующих созданию ситуации тромбофилии [5].

Мы акцентировали внимание на показателях тромбоцитарного гемостаза, так как полагаем, что у больных без тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы ведущей причиной тромботических осложнений являются именно нарушения тромбоцитарного гемостаза. Поэтому в исследование не были включены лица, получавшие дезагреганты. В целом группа обследуемых, несмотря на значительную длительность заместительной почечной терапии, характеризовалась

стабильным клиническим состоянием, адекватным ГД, целевыми значениями АД, отсутствием признаков системного воспаления. Несмотря на целевые значения концентрации ПТГ в плазме крови, уровень ионизированного кальция имел тенденцию к снижению, а неорганического фосфата был повышен. В связи с этим нельзя было исключить влияние гиповитаминоза D.

По нашим данным, результаты стимуляции тромбоцитов АДФ создают впечатление о том, что функциональная активность тромбоцитов не увеличена. Однако при использовании адреналина практически у каждого четвертого пациента были выявлены признаки протромботического состояния тромбоцитарно-сосудистого звена коагуляции. Одной из причин может быть нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Например, низкие концентрации ионизированного кальция в плазме обуславливают более выраженный эффект адреналина на α_2 -адренорецепторы тромбоцитов. Известно, что, несмотря на снижение уровня ионизированного кальция в плазме, активированные тромбоциты благодаря экспрессии IP_3 рецепторов могут активно захватывать кальций, что в дальнейшем способствует выделению гранул, содержащих

Таблица 3

Результаты исследования плазменного гемостаза в зависимости от реакции на стимуляцию тромбоцитов АДФ

АДФ	Фибриноген, г/л Me	Фибриноген, г/л Q25–Q75	АЧТВ, с Me	АЧТВ, с Q25–Q75	АТ-III, % Me	АТ-III, % Q25–Q75	Фибринолиз, с Me	Фибринолиз, с Q25–Q75	РКФМ, мг/дл Me	РКФМ, мг/дл Q23–Q75	ТВ, с Me	ТВ, с Q25–Q75	D-димеры, мг/мл Me	D-димеры, мг/мл Q25–Q75
Снижена n=35	3,43	2,85–3,99	35,6	34,0–37,6	88,0	79,0–92,0	83,0	71,0–102,0	14,0	11,0–23,0	22,0	19,0–27,0	0,49	0,27–0,98
Нормальная n=26	3,60	3,30–3,80	36,0	34,0–38,8	84,0	74,0–93,0	105,0	92,0–120,0	19,0	11,0–24,0	24,0	20,0–27,0	0,46	0,22–0,90
p	0,516		0,474		0,909		0,011		0,558		0,803		0,723	

Примечание. Здесь и в табл. 4: АДФ – реакция на аденозиндифосфат, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТ-III – антитромбин III, РКФМ – растворимые комплексы фибрин–мономер, ТВ – тромбиновое время.

Таблица 4

Результаты исследования плазменного гемостаза в зависимости от реакции на стимуляцию тромбоцитов адреналином

АДР	Фибриноген, г/л Me	Фибриноген, г/л Q25–Q75	АЧТВ, с Me	АЧТВ, с Q25–Q75	АТ-III, % Me	АТ-III, % Q25–Q75	Фибринолиз, с Me	Фибринолиз, с Q25–Q75	РКФМ, мг/дл Me	РКФМ, мг/дл Q23–Q75	ТВ, с Me	ТВ, с Q25–Q75	D-димеры, мг/мл Me	D-димеры, мг/мл Q25–Q75
Снижена n=38	3,46	2,85–3,90	35,0	33,5–38,0	87,5	81,0–96,0	85,0	71,0–105,0	14,5	11,0–23,0	24,0	19,0–28,0	0,52	0,29–0,98
Нормальная n=8	3,40	3,00–3,76	36,0	36,0–39,6	82,0	74,0–89,0	92,0	82,0–95,0	20,0	8,5–32,0	25,0	20,0–28,0	0,46	0,22–0,83
Увеличена n=15	3,60	3,30–4,18	36,0	34,4–38,8	85,0	74,0–93,0	116,0	116,0–140,0	17,0	10,0–24,0	21,0	16,0–24,0	0,33	0,22–0,91
p	0,183		0,940		0,705		1/3=0,00082 2/3=0,027		0,807		0,141		0,600	

биологически активные вещества, способствующие агрегации тромбоцитов [6].

Механизмы активации тромбоцитов АДФ и адреналином опосредованы разными рецепторами. Так, стимуляция рецепторов P_2Y_1 может быть снижена за счет истощения депо или инактивации АДФ уремическими токсинами [7, 8]. Вместе с тем, чувствительность α_2 -адренорецепторов сохраняется [9]. Поэтому можно предположить, что для оценки функциональной активности тромбоцитов у диализных больных следует использовать в первую очередь пробу с адреналином. Однако это не означает, что от пробы с АДФ нужно отказаться. В частности, об этом свидетельствует статистически значимая негативная взаимосвязь показателя со скоростью объемного кровотока по артериовенозной фистуле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терминальная почечная недостаточность является классическим примером альтернативных нарушений системы гемостаза. Недостаточная информация о тонких механизмах нарушения функции тромбоцитарно-сосудистого звена у больных, получающих лечение программным ГД, является одной из причин нередких осложнений, включающих широкий диапазон нарушений от внутренних и наружных кровотечений до тромбозов артериовенозной фистулы. Небольшой размер изучаемой нами группы не позволяет делать однозначные выводы. Однако представляется целесообразным включать в рутинный план обследования пациентов с ХБП С5д пробы с АДФ и адреналином для оценки функционального состояния тромбоцитов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Thomas M, Nesbitt C, Ghouri M, Hansrani M. Maintenance of Hemodialysis Vascular Access and Prevention of Access Dysfunction: A Review. *Ann Vasc Surg* 2017 May 4. pii: S0890-5096(16)30813-5. doi: 10.1016/j.avsg.2017.02.014. [Epub ahead of print]
2. Martinović Z, Basić-Jukić N, Pavlović DB, Kes P. Importance of platelet aggregation in patients with end-stage renal disease. *Acta Clin Croat* 2013;52(4):472-477
3. Waki K, Hayashi A, Ikeda S, Ikeda S et al. Measuring platelet aggregation in dialysis patients with a whole blood aggregometer by the screen filtration pressure method. *Ther Apher Dial* 2011;15(2):203-6. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00899.x
4. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205–1213
5. Bauer A, Limperger V, Nowak-Göttl U End-stage renal disease and thrombophilia. *Hamostaseologie* 2016 May 10; 36(2):103-7. doi: 10.5482/HAMO-14-11-0063
6. Dolan AT, Diamond SL. Systems Modeling of Ca^{2+} Homeostasis and Mobilization in Platelets Mediated by IP_3 and Store-Operated Ca^{2+} Entry. *Biophys J* 2014 May 6; 106(9): 2049–2060. doi: 10.1016/j.bpj.2014.03.028
7. Mahaut-Smith MP1, Jones S, Evans RJ. The $P2X_1$ receptor and platelet function. *Purinergic Signal* 2011;7(3):341-56. doi: 10.1007/s11302-011-9224-0
8. Purvis JE, Chatterjee MS, Brass LF, Diamond SL. A molecular signaling model of platelet phosphoinositide and calcium regulation during homeostasis and $P2Y_1$ activation. *Blood* 2008 Nov 15; 112(10): 4069–4079. doi: 10.1182/blood-2008-05-157883
9. Passacquale G, Ferro A. Current concepts of platelet activation: possibilities for therapeutic modulation of heterotypic vs. homotypic aggregation. *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(4):604-18. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03906.x

Сведения об авторах:

Зеленин Константин Николаевич

Россия, 163001, г. Архангельск, ул.Суворова, д. 1. ГБУЗ «Первая городская КБСМП им. Е.Е. Воловевич», отделение гемодиализа, заведующий. Тел.: (8182) 27-67-72, 63-27-34, E-mail: knzelenin@mail.ru

Konstantin N. Zelenin, MD

Affiliations: Russia, 163001, Arkhangelsk, Suworov str., 1 First city clinical hospital named after E. E. Volosevich, hemodialysis unit, chief. Phone: (8182) 27-67-72, 63-27-34, E-mail: knzelenin@mail.ru

Проф. Есаян Ашот Мовсесович, д-р мед. наук

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа. Тел.: (812) 234-91-91

Prof. Ashot M. Esayan MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia, 197022, St-Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Department of nephrology and dialysis, chief. Phone (812) 234-91-91

Проф. Румянцев Александр Шаликович

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University Department of propedeutic of internal diseases. Phone: +7(812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.02.17 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.

© В.Д.Яковлев, А.С.Аль-Шукри, М.А.Рыбалов, С.Ю.Боровец, А.Г.Борискин, Е.С.Невинович, 2017
УДК 616.65-079.4 : 612.017
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-84-89

В.Д. Яковлев, А.С. Аль-Шукри, М.А. Рыбалов, С.Ю. Боровец, А.Г. Борискин, Е.С. Невирович

РОЛЬ НОВЫХ МАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

V.D. Yakovlev, A.S. Al-Shukri, M.A. Rybalov, S.Yu. Borovets, A.G. Boriskin, E.S. Nevirovich

THE ROLE OF NEW MARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Department of urology with the course of urology and clinic Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить значимость [-2]проПСА и индекса здоровья простаты при диагностике заболеваний предстательной железы у пациентов с уровнем ПСА в плазме крови менее 4 нг/мл. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** 148 мужчин были обследованы в клинике урологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова для исключения рака предстательной железы (РПЖ). Критериями включения были: уровень общего ПСА в плазме крови менее 4 нг/мл, наличие изменений в простате при пальцевом ректальном исследовании, выявление гипоехогенных участков по данным трансабдоминального ультразвукового исследования простаты или снижение соотношения свободного и общего ПСА в плазме крови менее 15%. Всем больным определяли уровень [-2]проПСА, рассчитывали его процентное соотношение к общему ПСА, вычисляли индекс здоровья простаты. На основании результатов биопсии все пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу (83 человека) были включены пациенты с гистопатоморфологически верифицированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), во вторую (14 человек) – с простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН), в третью (51 человек) – пациенты, у которых была выявлена фокальная атипия и/или аденокарцинома предстательной железы. Проводили сравнение клинико-лабораторных показателей между вышеуказанными группами. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** наиболее значимым фактором, значение которого различалось при сравнении в группах больных с ДГПЖ и РПЖ, а также при наличии ПИН и РПЖ, оказался индекс здоровья простаты ($p < 0,001$), при этом статистически значимого различия данного показателя в группах больных с ДГПЖ и ПИН получено не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** наибольшую прогностическую значимость при диагностике заболеваний предстательной железы у больных с уровнем ПСА в плазме крови менее 4 нг/мл имеет индекс здоровья простаты.

Ключевые слова: предстательная железа, ПСА, [-2]проПСА, индекс здоровья простаты.

ABSTRACT

AIM: to determine the significance of [-2]proPSA and prostate health index for the diagnostics of prostate diseases in patients with PSA level in blood plasma less than 4 ng/ml. **PATIENTS AND METHODS:** 148 men were examined in the urology clinic of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University for the exclusion of prostate cancer (PCa). The inclusion criteria were: the level of total PSA in blood plasma less than 4 ng/ml, the presence of changes in the prostate during digital rectal examination, the detection of hypoechoic sites according to transabdominal ultrasound examination of the prostate or a decrease in the ratio of free and total PSA in blood plasma less than 15%. For all the patients the level of [-2]proPSA was assessed, its percentage to total PSA and the prostate health index were calculated. Based on the results of the biopsy, all patients were divided into 3 groups. Patients with histopathomorphologically verified benign prostatic hyperplasia (BPH) were included in the first group (83 patients), in the second group (14 patients) - with prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), in the third (51 patients) - patients who had focal atypia and/or adenocarcinoma of the prostate. Clinical and laboratory parameters were compared between the abovementioned groups. **RESULTS:** Prostate health index was found to be the most significant factor of difference comparing patients with BPH and PCa, as well as in the presence of PIN and PCa ($p < 0.001$ for both), while a statistically significant difference in this indicator was not obtained comparing BPH and PIN patients. **CONCLUSION:** Prostate health index showed the greatest prognostic value in the diagnostics of prostate diseases in patients with PSA level in blood plasma less than 4 ng/ml.

Key words: prostate, PSA, [-2]proPSA, prostate health index.

Яковлев В.Д. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338 6918, E-mail: bestv@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Простатический специфический антиген (ПСА) является органоспецифическим маркером, но не специфическим маркером рака предстательной железы (РПЖ). Причиной повышения ПСА могут быть и незлокачественные болезни простаты, такие как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический и острый простатит [1–4].

Другим морфологическим изменением в предстательной железе является простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН). ПИН характеризуется пролиферацией секреторного эпителия в просвете желез, выраженность которой показывает спектр цитологических изменений и представляет собой преинвазивный финал череды клеточных пролифераций внутри просвета протоков и ацинусов предстательной железы [5]. ПИН низкой степени не имеет какого-либо клинического значения; ее лишь можно спутать с нормальными и гиперпластическими структурами и реактивной атипией; ее взаимоотношения с раком точно не установлены. Предположение о ПИН высокой степени, как предраковом поражении, было высказано на основании его частого сочетания с РПЖ, особенно в периферической зоне предстательной железы. Однако то, что высокая степень ПИН является предшественником развития рака окончательно не доказано. Высказывается мнение, что оба процесса вызываются одинаковыми этиологическими факторами, но наличие ПИН недостаточно и необязательно для возникновения карциномы [5].

Тест на ПСА считается в последнее время скрининговым методом диагностики РПЖ [6–8]. В скрининговых программах традиционно используют пороговый уровень общего ПСА в 4 нг/мл для всех возрастных групп [9].

S. Carlsson и соавт. [10] проводили скрининг мужчин в возрасте 60 лет (1756 человек в возрасте 57,5–62,5 лет). Авторы пришли к выводу, что у мужчин с уровнем общего ПСА в плазме крови менее 1 нг/мл дальнейший скрининг не нужен. Продолжение скрининга, если уровень ПСА >2 нг/мл, может оказаться полезным. Если же уровень ПСА составляет 1–2 нг/мл, то решение должно приниматься индивидуально для каждого пациента.

ПроПСА является формой свободного ПСА, и в большей степени он коррелирует с РПЖ, тогда как другие формы свободного ПСА – дПСА (доброкачественная форма ПСА) и иПСА (интактная форма ПСА), коррелируют с ДГПЖ [11]. ПроПСА концентрируется в ткани перифериче-

ской зоны предстательной железы, где наиболее часто диагностируются агрессивные формы РПЖ [12]. Форма дПСА обнаруживается в переходной ткани предстательной железы, ассоциированной с доброкачественной гиперплазией, она имеет ограничения при диагностике РПЖ, однако может улучшить специфичность при использовании мультивариантной модели исследования [13]. Форма иПСА изучена на сегодняшний день менее других и является предметом дальнейших исследований. При исследовании нескольких изоформ свободного ПСА в сыворотке крови у больных с РПЖ было выявлено повышенное содержание [-2]проПСА, который является самой стабильной изоформой свободного ПСА *in vitro* и дает наиболее интенсивное окрашивание иммуногистохимическими красителями в тканях опухоли предстательной железы по сравнению с доброкачественной тканью [12].

Показатели, имеющие наибольшую прогностическую значимость при обследовании мужчин на наличие РПЖ: [-2]проПСА, свободный ПСА и общий ПСА были объединены расчетной формулой в Индекс Здоровья Простаты (Prostate Health Index, PHI).

Некоторыми исследователями было показано, что использование PHI позволяет снизить количество «необоснованных» биопсий. Это является следствием более высокой специфичности PHI по сравнению с отдельными показателями при одинаковом пороге чувствительности и, соответственно, приводит к меньшему количеству ложноположительных результатов [14].

Целью данного исследования было определить значимость [-2]проПСА и PHI при диагностике заболеваний предстательной железы у пациентов с уровнем ПСА в плазме крови менее 4 нг/мл.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены результаты обследования 148 мужчин в возрасте от 46 до 81 года, в среднем $63,9 \pm 0,69$ года, которые были обследованы в клинике урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова для исключения РПЖ. Критериями включения были: уровень общего ПСА в плазме крови менее 4 нг/мл, наличие изменений в простате при пальцевом ректальном исследовании, выявление гипоэхогенных участков по данным трансабдоминального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) простаты или снижение соотношения свободного и общего ПСА в плазме крови менее 15%. Всем больным определяли уровень [-2]проПСА, рассчитыва-

ли его процентное соотношение к общему ПСА, вычисляли индекс здоровья простаты (ϕ) как произведение квадратного корня значения общего ПСА и отношения $[-2]$ проПСА к свободному ПСА. С помощью ТРУЗИ определяли объем предстательной железы и проводили расчет плотности ПСА. После подписания информированного согласия пациентам выполняли мультифокальную 12-точечную пункционную биопсию предстательной железы.

Гистопатоморфологическое исследование биоптатов включало оценку признаков ДГПЖ, воспаления, ПИН, фокальной атипии и аденокарциномы. На основании результатов биопсии все пациенты были разделены на 3 группы: в первую группу (83 человека) включены пациенты с признаками ДГПЖ, во вторую (14 человек) – пациенты с признаками ПИН, в третью (51 человек) пациенты, у которых была выявлена фокальная атипия и/или аденокарцинома.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m), медиану и 95% доверительный интервал – для признаков, имеющих непрерывное распределение, а также частоту встречаемости признаков с дискретными значениями. Статистический анализ собранного материала выполняли на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

Проводили сравнение клинико-лабораторных показателей между вышеуказанными группами, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнения клинико-лабораторных показателей у больных с ДГПЖ, ПИН и РПЖ представлены в табл. 1. Были выявлены статистически значимые различия уровней свободного ПСА в плазме крови у больных с ДГПЖ и при наличии ПИН ($p < 0,05$), а также у больных с ДГПЖ и РПЖ ($p < 0,001$). Достоверных различий при сравнении этих показателей при наличии ПИН и РПЖ получено не было ($p \geq 0,05$). Выявлены различия между процентным значением свободного ПСА у больных с ДГПЖ и при наличии ПИН ($p < 0,01$), а также у больных с ДГПЖ и РПЖ ($p < 0,001$), но показатели не различались при наличии ПИН и РПЖ ($p \geq 0,05$). Статистически значимо различались уровни $[-2]$ проПСА в группах больных с ДГПЖ и ПИН ($p < 0,05$), а также у больных при наличии ПИН и РПЖ ($p < 0,05$), но не между группами больных с ДГПЖ и РПЖ ($p \geq 0,05$) (табл. 2, рис. 1). Наиболее значимым оказался индекс здоровья простаты ($p < 0,001$) при межгрупповом сравнении у больных с ДГПЖ и РПЖ, а также при наличии ПИН и РПЖ при этом, статистически значимого различия данного показателя в группах больных с ДГПЖ и ПИН получено не было (табл. 3, рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

ПСА характеризуется органоспецифичностью, но не канцероспецифичностью, и его умеренное

Таблица 1

Сравнение клинико-лабораторных показателей у больных с ДГПЖ, ПИН и РПЖ

Клинико-лабораторные показатели	ДГПЖ	ПИН	РПЖ
	83	14	51
Общий ПСА, нг/мл	2,9 (2,26–3,45)	2,78 (2,3–3,45)	3,03 (2,71–3,45)
Свободный ПСА, нг/мл	0,59*# (0,43–0,77)	0,44 (0,34–0,57)	0,39 (0,31–0,51)
% свПСА	22,2**# (18,2–27,6)	14,7 (12,3–19,5)	13,6 (10,9–17,3)
$[-2]$ проПСА, нг/дл	9,79* (8,08–13,01)	7,92† (5,7–10,1)	9,95 (8,24–14,5)
% $[-2]$ проПСА	1,8# (1,42–2,23)	1,65‡ (1,3–2,6)	2,83 (2,31–3,37)
Индекс здоровья простаты	28,95# (22,3–37,3)	29,2# (23,7–41,02)	49,6 (38,9–58,4)
Плотность ПСА	0,06# (0,04–0,08)	0,09 (0,06–0,09)	0,09 (0,07–0,1)
Объем простаты, см ³	45# (32–58)	40 (31,3–48,3)	31 (27–41)

Приведены медианы всех показателей (95% доверительный интервал). # статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,001$), * статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,05$), ** статистически значимое различие с ПИН ($p < 0,01$), † статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,05$), ‡ статистически значимое различие с РПЖ ($p < 0,01$).

повышение не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса. Было установлено, что 1 г раковой опухоли продуцирует в 10 раз больше ПСА, чем 1 г ткани предстательной железы при ДГПЖ [15]. ПСА-тест не может быть использован как самостоятельный метод для дифференциальной диагностики локализованного рака и ДГПЖ.

Для оптимизации лечения заболеваний предстательной железы необходимо своевременно дифференцировать пациентов с РПЖ и без РПЖ, а также с агрессивными формами заболевания, клинически незначимыми РПЖ и ПИН особенно при низких значениях ПСА.

В настоящее время ряд авторов высказывают предположение о том, что анализ [-2]проПСА и phi у мужчин с общим значением ПСА в диапазоне 2–10 нг/мл позволит дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли простаты более эффективно, чем при использовании уровня общего ПСА и процентного значения свободного ПСА [16–18].

Phi аккумулирует в себе разнонаправленную динамику фракций ПСА, которая была отмечена при наличии злокачественной опухоли простаты. При РПЖ процент содержания свободного ПСА в общем ПСА снижается, а доля проПСА в свободном ПСА, наоборот, растет.

Еще в 2003 году Sokoll и соавт. [19] продемонстрировали, что при определении процентного значения уровня проПСА у мужчин с общим ПСА 2,5–4,0 нг/мл можно до 75% повысить выявление РПЖ и на 59% снизить количество «ненужных» биопсий предстательной железы.

В 2010 году Le и соавт. [11] представили работу о роли [-2]проПСА и показателя PHI в выявляемости РПЖ в скрининговой программе. Авторы отметили, что это первое проспективное исследование по данному вопросу, а также продемонстрировали, что указанные показатели позволяют спрогнозировать, у кого из больных будет выявлен РПЖ или ДГПЖ в рамках скрининговой программы (при «нормальном» ПРИ и уровне общего ПСА от 2,5 до 10 нг/мл).

В 2011 г. Catalona и соавт. [14] показали, что специфичность [-2]проПСА выше, чем специфичность свободного и связанного ПСА при значении общего ПСА от 2 до 10 нг/мл. Использование данного теста улучшает выявляемость РПЖ у больных с общим ПСА от 4 до 10 нг/мл и при соотношении свободного к общему ПСА более 25% [11].

Результаты данного исследования соответствуют данным мировой литературы, подтверждая значимость факторов [-2]проПСА и PHI для

Таблица 2

Значения показателя [-2]проПСА у больных с ДГПЖ, ПИН и РПЖ

[-2]проПСА	ДГПЖ (83)	ПИН (14)	РПЖ(51)
Среднее значение	11,1	8,2	11,5
SD	4,8	2,9	5
t	0,526868	0,775058	0,70014

Таблица 3

Значения показателя Phi у больных с ДГПЖ, ПИН и РПЖ

Phi	ДГПЖ (83)	ПИН (14)	РПЖ(51)
Среднее значение	30,6	31,6	47,9
SD	11,4	10,3	14,7
t	1,266667	2,752791	2,058412

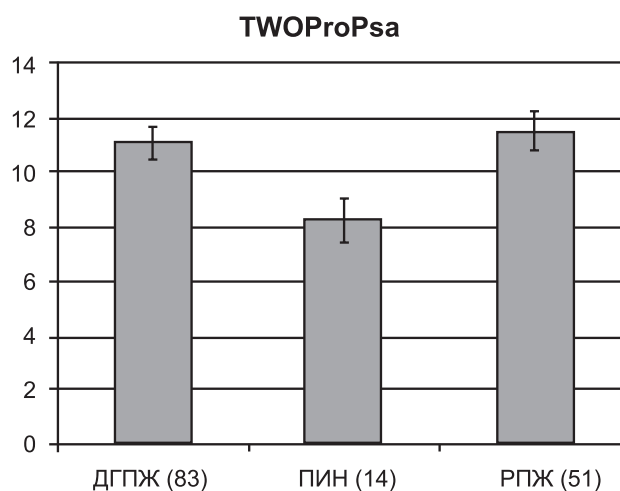


Рис. 1. Среднее значение [-2]проПСА у больных с ДГПЖ, ПИН и РПЖ.

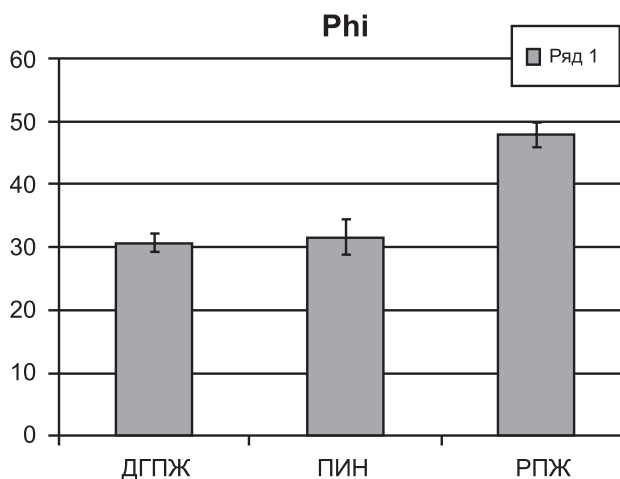


Рис. 2. Среднее значение Phi у больных с ДГПЖ, ПИН и РПЖ.

дифференциальной диагностики болезней предстательной железы при значениях общего ПСА в плазме крови менее 4 нг/мл.

Использование индекса здоровья простаты позволяет дифференцировать заболевание простаты

уже на начальных стадиях его проявления, даже когда уровень общего ПСА в плазме крови не превышает нормативное значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наибольшую прогностическую значимость при диагностике заболеваний предстательной железы у больных с уровнем ПСА в плазме крови менее 4 нг/мл имеет индекс здоровья простаты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Basso D, Fogar P, Piva MG et al. Total PSA, free PSA/total PSA ratio, and molecular PSA detection in prostate cancer: which is clinically effective and when? *Urology* 2000;55(5):710-715
2. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM et al. The clinical importance of free prostate-specific antigen (PSA). *Curr Opin Urol* 1998;8(5):393-399
3. Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Степанов ВП, Крохотина ЛВ. Дифференциальная диагностика опухолей предстательной железы с помощью определения уровня простатспецифического антигена сыворотки крови. М., 2000;17 [Loran OB, Pushkar DY, Stepanov VP, Krohotina LV. *Differentsialnaya diagnostika opuholey predstatelnoy zhelezyi s pomoschyu opredeleniya urovnya prostatspetsificheskogo antigena syivorotki krovi*. М., 2000;17]
4. Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Франк ГА. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. МЕДпресс, М., 1999;144. [Loran OB, Pushkar DY, Frank GA. *Prostatspetsificheskii antigen i morfologicheskaya harakteristika raka predstatelnoy zhelezyi*: Rukovodstvo dlya vrachev. MEDpress, М., 1999;144.]
5. Пожарисский КМ, Воробьев АВ. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии. *Практ онкол* 2001;2(6): 17-23 [Pozharisskiy KM, Vorobev AV. *Patomorfologicheskaya harakteristika i osobennosti kartsinomyi predstatelnoy zhelezyi. Znachenie prostatcheskoy intraepitelialnoy neoplazii*. *Prakt onkol* 2001;2(6): 17-23]
6. Абрамова ОА, Абрамов ВА, Бондаренко ТГ. Результаты лабораторного скрининга на простатспецифический антиген методом иммуноферментного анализа в г. Амурске. *Здравоохранение Дал Востока* 2014;4:73-75 [Abramova OA, Abramov VA, Bondarenko TG. *Rezultatyi laboratornogo skrininga na prostatspetsificheskii antigen metodom immunofermentnogo analiza v g. Amurske*. *Zdravooxranenie Dal Vostoka* 2014;4:73-75]
7. Брезгина МФ, Скворцов ВВ, Зайцев ВГ. Скрининг рака предстательной железы с использованием теста на простатспецифический антиген. *Мед сестра* 2015;1:20-22 [Brezgina MF, Skvortsov VV, Zaytsev VG. *Skrining raka predstatelnoy zhelezyi s ispolzovaniem testa na prostatspetsificheskii antigen*. *Med sestra* 2015;1:20-22]
8. Bryant RJ, Lilja H. Emerging PSA-based tests to improve screening. *Urol Clin North Am* 2014;41(2):267-276. doi: 10.1016/j.ucl.2014.01.003
9. Тимофеева АВ, Мальковская ЕВ, Бурмистрова АЛ. Оценка диагностической значимости общего простатспецифического антигена в качестве маркера развития опухолей предстательной железы. *Пробл совр науки и образования* 2015; 6:30-33 [Timofeeva AV, Malkovskaya EV, Burmistrova AL. *Otsenka diagnosticheskoy znachimosti obshchego prostat-spetsificheskogo antigena v kachestve markera razvitiya opuholey predstatelnoy zhelezyi*. *Probl sovr nauki i obrazovaniya* 2015;6:30-33]
10. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014; 348:g2296. doi: 10.1136/bmj.g2296
11. Le BV, Griffin CR, Loeb S et al. [-2]Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J Urol* 2010;183(4):1355-1359. doi: 10.1016/j.juro.2009.12.056
12. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61(18):6958-6963
13. Ружанская АВ, Евгина СА, Скибо ИИ. Практическое использование маркера -2проПСА и индекса здоровья простаты phi в диагностике рака предстательной железы. *Клинич лаб диагностика* 2014;1:4-8 [Ruzhanskaya AV, Evgina SA, Skibo II. *Prakticheskoe ispolzovanie markera -2proPSA i indeksa zdorovya prostaty phi v diagnostike raka predstatelnoy zhelezyi*. *Klinich lab diagnostika* 2014;1:4-8]
14. Catalona WJ, Partin AW, Sando MG et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185(5):1650-1655. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.032
15. Stamey TA, Yang N, Hay AR et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909-916. DOI: 10.1056/NEJM198710083171501
16. Filella X, Foj L, Augé JM et al. Clinical utility of %p2PSA and prostate health index in the detection of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(9):1347-1355. doi: 10.1515/cclm-2014-0027
17. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013;63(6):986-994. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.011
18. Mearini L, Ferri C, Lazzeri M et al. Evaluation of prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA, prostate health index and prostate dimension-adjusted related index in the detection of prostate cancer at first biopsy: an exploratory, prospective study. *Urol Int* 2014;93(2):135-145. doi: 10.1159/000356240
19. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD et al. Proenzyme PSA for the early detection of prostate cancer in the 2.5 – 4.0 ng/ml total PSA range: preliminary analysis. *Urology* 2003; 61(2): 274-276

Сведения об авторах:

Яковлев Владислав Дмитриевич, аспирант
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338-69-18, E-mail: bestv@bk.ru
Yakovlev Vladislav Dmitrievich MD, PhD student
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of urology with the course of urology and clinic. Phone: (812) 338 6918, E-mail: bestv@bk.ru

Проф. Аль-Шукри Адел Сальманович
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338-69-18, E-mail: ad330@mail.ru
Prof. Al-Shukri Adel Salmanovich MD, PhD
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of urology with the course of urology and clinic Phone: (812) 338 6918, E-mail: ad330@mail.ru

Рыбалов Максим Александрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338-69-18, E-mail: maxrybalov@mail.ru

Rybalov Maxim Alexandrovich MD, PhD, senior researcher
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University
Department of urology with the course of urology and clinic
Phone: (812) 338 6918, E-mail: maxrybalov@mail.ru

Проф. Боровец Сергей Юрьевич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338-69-18, E-mail: sborovets@mail.ru

Prof. Borovets Sergei Yurievich MD, PhD

Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University
Department of urology with the course of urology and clinic
Phone: (812) 338 6918, E-mail: sborovets@mail.ru

Борискин Антон Геннадьевич

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп.

54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338-69-18
flounder@yandex.ru

Boriskin Anton Gennadievich MD, PhD

Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University
Department of urology with the course of urology and clinic
Phone: (812) 338 6918, E-mail: flounder@yandex.ru

Невинович Евгений Станиславович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии с курсом урологии с клиникой. Тел.: (812) 338-69-18.

Nevirovich Evgeny Stanislavovich MD, PhD

Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University
Department of urology with the course of urology and clinic.
Phone: (812) 338-69-18.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.01.17 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.

© О.В.Галкина, Е.О.Богданова, И.М.Зубина, А.О.Анпилова, А.В.Смирнов, 2017
УДК 577.175.72 : 612.46
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-90-94

О.В. Галкина, Е.О. Богданова, И.М. Зубина, А.О. Анпилова, А.В. Смирнов

К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИПОКАЛИНА-2 В МОЧЕ

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

O.V. Galkina, E.O. Bogdanova, I.M. Zubina, A.O. Anpilova, A.V. Smirnov

TO THE QUESTION ABOUT THE FEATURES OF THE METHODOLOGY FOR DETERMINING LIPOCALIN-2 IN THE URINE

Nephrology Research Institute Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить оптимальные временные и температурные условия транспортировки и хранения образцов мочи для измерения уровня липокалина 2 (NGAL). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Концентрацию NGAL определяли в утренней моче пациентов, госпитализированных на нефрологические отделения ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах (Abbott Laboratories, USA). Мочу транспортировали в лабораторию в течение 15 мин после сбора при +4 °С и хранили согласно различным протоколам: при температуре –22 °С, +4 °С и при комнатной температуре (+22 °С) от четырех часов до семи суток. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Концентрация NGAL в моче (uNGAL) стабильна в течение четырех часов при комнатной температуре (+22 °С), в течение двух суток – при +4 °С и не менее недели – при –22 °С. Концентрация uNGAL достоверно изменяется при хранении в течение суток при комнатной температуре и в течение семи суток при +4 °С. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Стабильность uNGAL в моче позволяет осуществлять длительную транспортировку образцов в специализированные лаборатории без изменения концентрации, благодаря чему исследование доступно пациентам, находящимся в медицинских учреждениях различного профиля.

Ключевые слова: липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, NGAL, преаналитический этап, клиническая лабораторная диагностика, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

THE AIM: to determine the optimal time and temperature conditions for storage and transportation of urine samples for lipocalin 2 (uNGAL) level measuring. **PATIENTS AND METHODS.** Levels of uNGAL analyzed by chemiluminescent microparticle immunoassay (Abbott Laboratories, USA) in first morning void urine of 20 patients hospitalized in the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Urine was transported to the laboratory in ice (+4 °C) within 15 minutes after collection and stored according to different protocols at the temperature –22 °C, +4 °C and +22 °C from four hours to seven days. **RESULTS.** Concentration of uNGAL is stable for four hours at room temperature (+22 °C), for two days at +4 °C, and at least one week at –22 °C. uNGAL concentration changes significantly when stored for two days at room temperature and for seven days at +4 °C. **CONCLUSION.** The stability of urinary NGAL concentration allows long distance transport of biological samples to specialized laboratories whereby the study may become available to a wide range of medical institutions.

Key words: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL, preanalytical phase, Clinical Laboratory Diagnostics, acute kidney injury, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее перспективных биомаркеров в области лабораторной диагностики острого повреждения почек (ОПП) и прогноза при хронической болезни почек (ХБП) является липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2, NGAL). Липокалин-2 – небольшой белок с молекулярной массой 25 кДа, принадлежащий семейству транспортных белков липокалинов. В сыворотке и моче NGAL может присутствовать в трех молекулярных формах – мономера (м.м. 25 кДа), гомодимера (молекулярная масса 45 кДа) и гетеродимера, ковалентно связанного с ма-

триксной металлопротеиназой 9 (молекулярная масса 135 кДа) [1]. В незначительных количествах NGAL присутствует во многих тканях и органах человека: нейтрофилах костного мозга [2], эпителии кишечника, трахеи, легких, адипоцитах, гепатоцитах, эпителии канальцев нефрона [3].

Рост концентрации NGAL в моче (uNGAL) является одним из самых ранних признаков ОПП и происходит уже через два часа после ишемического или токсического повреждения почек в связи с массовым локальным синтезом NGAL *de novo* и ухудшением его реабсорбции в проксимальных канальцах [4, 5]. Характер изменения концентрации uNGAL не зависит от возраста пациентов, поэтому uNGAL может быть использован в качестве маркера ОПП как у взрослых, так и у детей [5, 6]. При кардиохирур-

Галкина О.В. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru.

гическом вмешательстве даже при незначительном нарастании концентрации креатинина в сыворотке ($<0,044$ ммоль/л) повышение уровня uNGAL в первые 48 ч после операции ассоциировано с двукратным увеличением риска смерти пациентов [7, 8]. При контраст-индуцированной нефропатии концентрация uNGAL значительно возрастает через шесть часов после вмешательства, в то время как концентрация креатинина достоверно изменяется только через 24–48 ч [9]. У пациентов с раком почки рост uNGAL может рассматриваться как предиктор развития ОПП после нефрэктомии или резекции почки [10]. Помимо этого, доказано, что повышение уровня uNGAL ассоциировано с тяжестью деструктивных изменений паренхимы почки при ХБП: фибропластическими изменениями тубулоинтерстиция, дистрофией и атрофией канальцев [11, 12].

На сегодняшний день диагностическая значимость определения uNGAL у пациентов различного клинического профиля очевидна. Хорошо известно, что развитие ОПП при общесоматических заболеваниях связано с резким ухудшением ближайшего и отдаленного прогнозов за счет снижения выживаемости, увеличения внутрибольничной летальности пациентов [13, 14]. Тем не менее, в лабораториях непрофильных стационаров определение уровня uNGAL нецелесообразно, так как данное исследование необходимо ограниченному контингенту пациентов и требует приобретения дорогостоящих тест-систем и оборудования. Измерение концентрации uNGAL проводят методом ИФА («Lipocalin-2/NGAL Human ELISA» BioVendor R&D, Чехия; «NGAL ELISA Kit, Human» ThermoFisher Scientific, США и др.) или иммунохемилюминесцентным методом («Urine NGAL» Abbott Laboratories, США), который является приоритетным при исследовании по «Cito!». В данной ситуации экономически обоснованной является транспортировка биоматериала в специализированную лабораторию для централизованного проведения исследования. Данные литературы относительно стабильности молекулы NGAL в моче довольно противоречивы. Согласно C.R. Parikh et al. (2014), образцы мочи могут храниться до 24

ч при комнатной температуре [15]. В то же время, M.P. Schuh et al. (2016) не рекомендуют хранение образцов мочи при комнатной температуре, а время хранения при 4 °C не должно превышать 24 ч [16].

Так как некорректное проведение преаналитического этапа является одной из основных причин получения ошибочных результатов лабораторных тестов, целью нашей работы явилось исследование стабильности концентрации NGAL в моче при различных условиях хранения (транспортировки) биоматериала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор и подготовка биоматериала

Концентрацию NGAL определяли в утренней моче 20 пациентов [средний возраст 41 год (20–59 лет)], госпитализированных в ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. Из них у 15 пациентов диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП), у пяти – острое повреждение почек (ОПП). Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. Взятие биоматериала проводили по стандартной методике, принятой при проведении лабораторных тестов. Образцы утренней мочи доставляли в лабораторию в течение 15 мин после получения биоматериала при температуре 0 ... +4 °C.

Преаналитический этап работы с образцами включал: аликвотирование, хранение биоматериала при различных условиях и центрифугирование. Каждый из 20 образцов мочи аликвотировали по 1 мл в семь одноразовых пластиковых пробирок и хранили согласно семи протоколам, представленным в табл. 1 (всего 140 порций).

Центрифугирование образцов проводили непосредственно перед проведением исследования. Согласно протоколу №1, концентрацию NGAL определяли сразу после доставки образца в лабораторию (базовая концентрация). Результаты, полученные при исследовании концентрации по шести экспериментальным протоколам, сравнивали с базовым результатом.

Измерение уровня NGAL в моче

Измерение концентрации uNGAL проводили

Таблица 1

Протоколы проведения преаналитического этапа

Протокол	Количество образцов	Транспортировка в лабораторию: время (мин); температура (°C)	Хранение: время; t° (°C)	Центрифугирование: время; температура (°C); g
1 (базовый результат)	20	15; +4	<i>Cito!</i>	10; +4; 1000
2	20		4 ч; +22	
3	20		24 ч; +22	
4	20		24 ч; +4	
5	20		48 ч; +4	
6	20		7 сут; +4	
7	20		7 сут; –22	

с использованием тест-системы «Urine NGAL», стандартов «Urine NGAL Calibrators» и внутреннего контроля «Urine NGAL Controls» (Abbott Laboratories, США) на приборе ARCHITECT i2000SR (Abbott Laboratories, США). Тест «Urine NGAL» является хемилюминесцентным двухступенчатым иммуноанализом на микрочастицах для количественного определения NGAL в моче человека. На первой стадии смешивают образец, промывочный буфер и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные моноклональными антителами против NGAL. Присутствующий в образце NGAL связывается с микрочастицами и реакционную смесь промывают. На второй стадии добавляется конъюгат акридин-меченых антител против NGAL. После следующего цикла промывки к реакционной смеси добавляются пре-триггерный и триггерный растворы, затем автоматически измеряют уровень хемилюминесценции и рассчитывают концентрацию NGAL в образце.

Статистический анализ данных.

Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Спирмена. При оценке коэффициента вариации (CV) измерение концентрации uNGAL в образце проводили пятикратно. CV оценивали отдельно для трех уровней концентраций uNGAL – низкого (11–29 нг/мл), среднего (110–290 нг/мл) и высокого (660–1500 нг/мл). Значения uNGAL при использовании экспериментальных протоколов сравнивали с базовыми, сравнение проводили попарно, при этом использовали формулу стандартного отклонения Дальберга, а также рассчитывали среднее изменение концентрации в процентах. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Коэффициенты вариации серий из пяти измерений для базового и экспериментальных протоколов представлены в табл. 2.

Значения коэффициентов вариации не превышают 6,7% для низкого, 4,5% для среднего, 3,3% для высокого уровней и соответствуют характеристикам

метода, приведенным в инструкции «Urine NGAL» для систем ARCHITECT i (Abbott Laboratories).

Корреляционный анализ показал, что результаты протоколов №2 (4 ч; +22 °C) и №4 (24 ч; +4 °C) в наибольшей степени соответствуют базовым значениям uNGAL (табл. 3). Для результатов исследования по протоколам №5 (48 ч; +4 °C) и №7 (7 сут; –22 °C) коэффициент корреляции с базовыми значениями uNGAL составил 0,99. Наименьшие коэффициенты корреляции были получены при хранении образцов в течение 24 ч при +22 °C (протокол №3) и в течение 7 дней при +4 °C (протокол №6).

При хранении образцов в соответствии с протоколом №3 (24 ч при +22 °C) и протоколом №6 (7 дней при +4 °C) значения uNGAL достоверно отличаются от базового уровня (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании нами были изучены возможности краткосрочного и долгосрочного хранения биоматериала для определения концентрации NGAL в моче, в наибольшей степени соответствующие возможным условиям транспортировки биообразцов для централизованного исследования, в связи с этим центрифугирование мочи проводили перед измерением концентрации NGAL.

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что данный тест целесообразно проводить в лабораториях специализированных стационаров, оснащенных соответствующими реактивами и оборудованием. Биоматериал из лечебных учреждений должен быть доставлен в такие лаборатории в соответствующих условиях (температурный коридор и длительность транспортировки) для сохранения концентрации NGAL.

В рутинной лабораторной практике принято проводить исследование мочи в течение четырех часов после получения при хранении образцов на столе при комнатной температуре либо в течение суток при +2...+8 °C. В настоящем исследовании данным условиям соответствовали протоколы №2 (4 ч; +22 °C) и №4 (24 ч; +4 °C). При использовании данных протоколов концентрации uNGAL в наибольшей степени соответствовали базовым, для них были

Таблица 2

Коэффициенты вариации (%) концентрации uNGAL для различных протоколов

Протокол	Базовый №1	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Условия хранения	<i>Cito!</i>	4 ч; +22 °C	24 ч; +22 °C	24 ч; +4 °C	48 ч; +4 °C	7 сут; +4 °C	7 сут; –22 °C
Низкие значения (11–29 нг/мл)	5,9	5,4	6,0	4,9	5,1	5,6	6,1
Средние значения (110–290 нг/мл)	3,8	4,0	4,5	4,1	3,6	4,2	4,4
Высокие значения (660–1500 нг/мл)	1,3	1,6	2,5	1,1	1,8	2,3	1,7

получены наиболее высокие значения коэффициентов корреляции ($r_{2,4}=1,0$, $p_{2,4}<0,001$), при сравнении концентраций попарно значения отличались от базовых в среднем на 4–5%, достоверных различий выявлено не было ($p_{1,2}=0,15$; $p_{1,4}=0,35$). Наши результаты совпадают с данными М. Р. Schuh и соавт., выполненными в 2016 г. [16]. Авторы статьи также рекомендуют для определения uNGAL краткосрочное хранение образцов в течение четырех часов при комнатной температуре и в течение суток при +4 °C.

Кроме того, нами было показано, что концентрация uNGAL стабильна в течение двух суток при хранении образцов при +4 °C (протокол №5) и не менее недели при –22 °C (протокол №7). Результаты измерения липокалина после хранения в соответствии с условиями протоколов изменялись в среднем на 3,9–5,2%, имели высокий коэффициент корреляции ($r_5>0,996$, $p_5<0,001$; $r_7=0,999$, $p_7<0,001$) и достоверно не отличались ($p_5=0,25$, $p_7=0,11$) при сравнении с базовым протоколом.

В своей работе С.Р. Parikh и др. [15] получили данные, свидетельствующие о стабильности концентрации маркеров ОПП в моче, в том числе NGAL, при хранении в течение двух суток как при +4 °C, так и при комнатной температуре (+25 °C). Сделанные авторами выводы основывались на высоких коэффициентах корреляции базового и экспериментального уровней маркера. Как и в работе С.Р. Parikh и др. нами были получены высокие коэффициенты корреляции для протоколов №3 (24 ч, +22 °C) и №6 (7 сут, +4 °C) с базовым ($r_3=0,810$, $p_3=0,042$; $r_6=0,930$, $p_6=0,001$). Несмотря на это, при сравнении концентраций uNGAL экспериментальных и базового протоколов попарно с использованием формулы Дальберга значения протокола №3 и №6 достоверно отличались ($p_3=0,035$, $p_6=0,029$). При хранении мочи 24 ч при +22 °C концентрация

uNGAL в среднем изменялись на 36,2%, а в течение семи суток при +4 °C – на 17,2%. Полученные результаты соответствуют данным М.Р. Schuh и др., которые также не рекомендуют определять концентрацию uNGAL в образцах после хранения в течение суток при комнатной температуре [16].

Изменения концентрации uNGAL до 36,2%, выявленные в протоколе №3 (24 ч, +22 °C), критичны при оценке прогрессирования ХБП, когда концентрация данного показателя нарастает умеренно [12]. Следует отметить, что при ОПП концентрация uNGAL повышается в десятки раз [17], поэтому на настоящем этапе исследования сложно судить о том, насколько значимы изменения концентрации на 17,2%, выявленные в протоколе №6 (7 сут, +4 °C), при диагностике ОПП. Тем не менее, при риске развития у пациента ОПП уровень uNGAL необходимо измерять в течение первых суток после повреждающего воздействия для своевременной диагностики и терапии. В связи с вышесказанным при риске ОПП мы рекомендуем доставлять образец в специализированные лаборатории в течение четырех часов без охлаждения, при более длительном времени доставки необходимо соблюдать холодный коридор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что транспортировка биоматериала без заморозки возможна на значительные расстояния с сохранением исходного уровня uNGAL для централизованного исследования в специализированных лабораториях с соответствующим оснащением, что делает исследование экономически выгодным и упрощает доставку образцов.

На основании проведенного исследования, может быть рекомендован следующий протокол преаналитического этапа:

Таблица 3

Коэффициенты корреляции концентрации uNGAL базового и экспериментальных протоколов

Протокол	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Условия хранения	4 ч; +22 °C	24 ч; +22 °C	24 ч; +4 °C	48 ч; +4 °C	7 сут; +4 °C	7 сут; –22 °C
Коэффициент корреляции r и достоверность различий p	$r=1,000$ $p<0,001$	$r=0,810$ $p=0,042$	$r=1,000$ $p<0,001$	$r>0,996$ $p<0,001$	$r=0,930$ $p=0,001$	$r=0,999$ $p<0,001$

Примечание. Указаны значения r и p при сравнении с базовым протоколом.

Таблица 4

Исследование различий концентраций uNGAL при хранении образцов в соответствии с базовым и экспериментальными протоколами

Протокол	№2	№3	№4	№5	№6	№7
Условия хранения	4 ч; +22 °C	24 ч; +22 °C	24 ч; +4 °C	48 ч; +4 °C	7 сут; +4 °C	7 сут; –22 °C
Изменение концентрации, %	5,0	36,2	4,0	5,2	17,2	3,9
Достоверность различий, p	$p=0,15$	$p=0,035^*$	$p=0,35$	$p=0,25$	$p=0,029^*$	$p=0,11$

Примечание. Указаны значения p при сравнении с базовым протоколом, * достоверные различия при использовании формулы Дальберга.

- 1) взятие разовой порции мочи согласно стандартной методике;
- 2) доставка образца в лабораторию: в течение 4–6 ч при комнатной температуре или +4 °C, не более 48 ч – при +4 °C;
- 3) центрифугирование 1000 g, 10 мин;
- 4) проведение исследования.

Коллектив авторов выражает признательность профессору, д-ру мед. наук Лине Анатольевне Хоровской за помощь в математической обработке результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Liu KD, Yang W, Anderson AH et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels do not improve risk prediction of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83(5): 909–914
2. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophil polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89: 3503–3521
3. Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is upregulated in human epithelial cells by IL-1 β , but not by TNF- α . *J Immunol* 2003; 171: 6630–6639
4. Mishra J, Ma Q, Prada A et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2534–2543
5. Bennett M, Dent C, Ma Q et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:665–673
6. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238
7. Lassnigg A. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1597–1605
8. Moriyama T, Hagihara S, Shiramomo T et al. Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J Intensive Care* 2016; 4: 41
9. Muratoglu M, Kavalci C, Kilicli E et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels In Early Detection Of Contrast-Induced Nephropathy. *Clin Invest Med* 2016; 39(3): 88–94
10. Мосоян МС, Аль-Шукри СХ, Есаян АМ и др. NGAL – ранний биомаркер острого повреждения почек после резекции почки и нефрэктомии. *Нефрология* 2013; 17(2): 55–59 [Mosoyan MS, Al'-SHukri SH, Esayan AM i dr. NGAL – rannij biomarker ostrogo povrezhdeniya pochek posle rezekcii pochki i nefrektomii. *Nefrologiya* 2013; 17(2): 55–59]
11. Nakagawa S, Nishihara K, Miyata H et al. Molecular Markers of Tubulointerstitial Fibrosis and Tubular Cell Damage in Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2015; 10(8): e0136994
12. Galkina O, Bogdanova E, Zubina I et al. Urinary NGAL is associated with tubular atrophy in patients with CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016; suppl. 1: 181–182
13. Praught ML. Are small changes in serum creatinine an important risk factor? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(3): 265–270
14. Levey AS. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604–612
15. Parikh CR, Butrimowicz I, Yu A et al. Urine stability studies for novel biomarkers of acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(4): 567–572
16. Schuh MP, Nehus E, Ma Q et al. Long-term Stability of Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Children. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(1): 56–61
17. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med* 2010; 4(2): 265–280

Сведения об авторах:

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru.

Olga V. Galkina, PhD

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: ovgalkina@mail.ru.

Богданова Евдокия Олеговна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

Evdokia Bogdanova

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: zubina@list.ru.

Irina M. Zubina PhD

Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: zubina@list.ru.

Анпилова Анастасия Олеговна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: anastasy.95@mail.ru.

Anastasiya O. Anpilova

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis. Phone (812) 338-69-01; E-mail: anastasy.95@mail.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический исследовательский центр. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Prof. Aleksey V. Smirnov, MD, DMSci

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Clinical Research Center. Phone (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.12.16 г.

Принята в печать: 06.06.17 г.

Представленная Вашему вниманию статья написана коллективом авторов, среди которых хочется особо отметить профессора В.А.Воинова, обладающего уникальным практическим опытом в области гравитационной хирургии крови. Мнение автора относительно механизмов развития различных поражений почек, также как и методик удаления плазмы (плазмаферез, плазмаобмен) не всегда совпадает с мнением редакции журнала. Однако, это открывает возможности для свободной дискуссии. Статья публикуется с сохранением авторского стиля изложения.

© В.А.Воинов, К.С.Карчевский, О.В.Исаулов, 2017
УДК 616.61 : 615.382.014.45
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-95-101

В.А. Воинов, К.С. Карчевский, О.В. Исаулов

ПЛАЗМАФЕРЕЗ В НЕФРОЛОГИИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Россия

V.A. Voinov, K.S. Karchevsky, O.V. Isaurov

PLASMAPHERESIS FOR NEPHROLOGY

First Pavlov Saint Petersburg state medical university, Russia

РЕФЕРАТ

Практически все хронические заболевания почек в той или иной степени связаны с расстройствами состава внутренней среды, главным образом аутоиммунной природы. Медикаментозная терапия далеко не всегда эффективна и может приводить к дополнительным расстройствам. Патогенетически обоснованным является использование плазмафереза.

Ключевые слова: заболевания почек, аутоиммунитет, плазмаферез.

ABSTRACT

Almost all chronic kidney disease in varying degrees, are associated with disorders of the internal environment, mainly autoimmune nature. Drug therapy is not always effective and can lead to additional disorders. Pathogenetically justified is the use of plasmapheresis.

Key words: kidney diseases, autoimmunity, plasmapheresis.

Практически все хронические заболевания почек в той или иной степени связаны с расстройствами состава внутренней среды организма, однако, имеют разные механизмы развития.

Так, гломерулонефрит чаще всего является тяжёлым осложнением стрептококковой инфекции, когда токсины на пути выведения искажают антигенную структуру клеток клубочкового аппарата почек и провоцируют образование аутоантител, которые фиксируются на базальной мембране нефрона с необратимо прогрессирующим поражением последнего [1, 2]. Похожее развитие событий наблюдаем при ревматизме, и в 25% случаев гломерулонефрит действительно сочетается с ревматизмом.

Воинов В.А. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, отд. гравитационной хирургии крови. Тел.: (812) 338-78-07, E-mail: voinov@mail.ru

Учитывая аутоиммунный характер заболевания, здесь целесообразно возможно более *раннее* проведение плазмафереза – начиная с первых признаков его возникновения [3], хотя зачастую к плазмаферезу прибегают лишь при стероидорезистентных формах гломерулонефрита.

Ретроспективный анализ результатов лечения 48 детей с идиопатическим быстро прогрессирующим гломерулонефритом, а также почечным или непочечным васкулитом, подвергнутых курсам плазмафереза на фоне предшествовавшего неэффективного лечения кортикостероидами и цитостатиками, показал значительное улучшение функции почек у 58% больных и стойкий положительный эффект у всех пациентов с васкулитами [4, 5]. Причём, следует отметить значительно большую эффективность плазмафереза по сравнению с гормональной терапией.

Такие же результаты достигались и у больных с быстро прогрессирующим гломерулонефритом на фоне системной красной волчанки, геморрагического васкулита, гранулематоза Вегенера и микроскопического полиартериита с помощью курсов из 5–10 процедур плазмообмена с удалением за сеанс 1,5–2 л плазмы. Это позволяло стабилизировать или улучшить течение почечного процесса и увеличить выживаемость пациентов. Конечно, следует учитывать, что гломерулонефрит, как и любая иная аутоиммунная патология, окончательно излечить нельзя, и требуется систематическое проведение курсов плазмафереза на протяжении всей жизни. В случаях прерывания такого лечения больные неминуемо становятся диализо-зависимыми или требуют трансплантации.

Особенно показано включение плазмафереза при лечении гломерулонефрита на фоне нефротического синдрома. Применение при этом техники каскадной плазмафильтрации циклами по 3 сеанса с введением после последнего преднизолона и *повторением таких курсов ежемесячно* в течение полугода позволяло значительно уменьшить степень протеинурии и стойко улучшить функцию почек.

В случаях, когда при лечении стероидами нефротического синдрома у больного, перенесшего гепатит В, развивалась печёночная недостаточность находило применение каскадного плазмафереза в виде монотерапии до 9 сеансов, что приводило к снижению уровня протеинурии с 9,2 до 0,2 г/день, и такое состояние удерживалось и через 12 мес. Эффективным было и сочетание каскадного плазмафереза с иммуноадсорбцией [6].

Тем не менее, только своевременное удаление антител способно предотвратить или, по меньшей мере, уменьшить масштаб органического поражения паренхимы почек. Такая же тактика оправдана и при последующих обострениях, даже при уже возникших проявлениях почечной недостаточности, для отдаления перспективы перехода на хронический гемодиализ.

Целесообразно использование плазмафереза у больных в консервативной фазе почечной недостаточности, когда скорость клубочковой фильтрации сохранена на уровне 10–15 мл/мин/1,73 м². Показаниями служат признаки уремической интоксикации (слабость, тошнота), кожный зуд, артериальная гипертензия. После курса из 5 сеансов плазмафереза отмечается быстрое улучшение самочувствия со снижением артериального давления, исчезновением зуда, снижением уровня креатинина и мочевины, увеличением клубочко-

вой фильтрации. В таких случаях плазмаферез позволял отодвинуть момент перевода пациентов на хронический гемодиализ.

Но и при полной потере функции почек гемодиализ не в состоянии обеспечить выведение *всех* патологических соединений, особенно молекул с массой 500–5000 дальтон, т. е. средних молекул, которые не проходят через известные диализные мембраны, но вызывают ряд побочных метаболических расстройств, среди которых больше всего беспокоит больных кожный зуд. В той или иной степени выраженный он встречается у 60–90% больных в течение гемодиализа. В его патогенезе много метаболических факторов – гиперкальциемия, гиперфосфатемия, вторичный гиперпаратиреоз, гипермагниемия. Но и в отсутствие таких метаболических расстройств кожный зуд значительно нарушает дневную активность и ночной сон [7–9].

Поэтому периодическое добавление сеансов плазмафереза может в значительной мере улучшить качество жизни этих пациентов [10]. В частности, при острой почечной недостаточности на фоне гломерулонефрита плазмообмен в сочетании с гемодиализом способствует более быстрому купированию клинических проявлений и достижению стойкой ремиссии. Используется и «тандем-метод» одновременного проведения плазмафереза и гемодиализа. При этом кровь вначале проходит через плазмодифильтр, а затем через диализатор. При хроническом гемодиализе нередко развивается анемия, не всегда поддающаяся введению эритропоэтина и препаратов железа (сорбифер). В таких случаях периодическое проведение плазмафереза способствует стабилизации уровня гемоглобина и увеличению интервалов между введением эритроцитарной массы до 6 мес [11].

По существу, и при любом другом виде поражений почечной паренхимы эфферентная терапия в состоянии предотвратить или уменьшить масштаб возникшей патологии [12]. Точно так же и при целом ряде острых поражений – отравлениях, ожогах, тяжёлых травмах, синдроме длительного сдавления и т.п. своевременное выведение патологических продуктов способно предотвратить органические поражения почек и позволит избежать необходимости последующих гемодиализов [13].

Почки являются органом-мишенью при самых разных видах аутоиммунных болезней, особенно таких, как системная красная волчанка (волчаночный нефрит), синдром Гудпасчера, пурпура Шёнлейна–Геноха, гранулематоз Вегенера, узелковый полиартериит.

Узелковый полиартериит представляет собой генерализованное аутоиммунное некротизирующее воспаление эндотелия и среднего слоя средних и мелких артерий в результате реакций *антиген–антитело*. Формирующийся гранулематоз при этом иногда называют «сыпью на уровне сосудов». В лечении этого заболевания, наряду со стероидной терапией, использовался и плазмаферез.

Разновидностью гранулематозного ангиита является *гранулематоз Вегенера* с тяжёлыми поражениями как лёгких, так и почек, язвами полостей рта и носа. Возможно также вовлечение нервной системы, кожи, мышц и даже сердца. Достаточно чувствительными и специфическими маркерами этой болезни, как и «микроскопического» полиангиита (болезни Хортона), является обнаружение антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител (ANCA), особенно в период обострения. Иммуносупрессивная терапия значительно снижает летальность у больных с системным васкулитом, но морбидность остаётся достаточно высокой из-за частых обострений и даже ятрогенных осложнений, в том числе и инфекционных [5]. Развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита и диффузных альвеолярных геморрагий является показанием к плазмаферезу [14–19]. В таких случаях применялся и каскадный плазмаферез [20]. Трансплантация почки у таких больных возможна только после снижения титра ANCA.

Синдром Гудпасчера – гиперергический ангиит, протекающий также в виде лёгочно-почечного синдрома. Это аутоиммунное заболевание характеризуется инфильтрацией легочной ткани с кровотечениями и кровохарканьем, кроме того, аутоантитела поражают гломерулярную базальную мембрану почек с гематурией, анемией и развитием гломерулонефрита. Прогноз при этом заболевании плохой – смертность в течение 6 мес от начала заболевания составляет около 21%. Описано успешное лечение *многократными сеансами плазмафереза* с обратным развитием расстройств, подтверждённых клинически, а также данными лабораторных и рентгенологических исследований [21, 22]. Плазмаферез у больных с геморрагическими васкулитами приводит к нормализации коагуляционного потенциала, увеличению активности антитромбина III, уменьшению содержания продуктов паракоагуляции, ускорению фибринолиза, нормализации агрегационной способности тромбоцитов. Снижается уровень и циркулирующих иммунных комплексов, IgA и IgE. Это сопровождается и клиническими признаками регресса

сосудистых расстройств. Антитела к гломерулярной базальной мембране нефрона и IgG можно существенно снизить на 24% с помощью каскадного плазмафереза. Последующие его сеансы приводят к их снижению до 52, 57 и 60% [23]. В Великобритании синдром Гудпасчера является прямым показанием для плазмообмена [24].

Волчаночный нефрит является необратимым прогрессирующим поражением клубочков, от чего в основном и погибают при этом заболевании. Частота его развития у больных с СКВ составляет 60–70%. Клубочки почек поражаются антинуклеарными (анти-ДНК) аутоантителами, которые накапливаются в стенках капилляров и в мезангиуме. Массивное отложение иммунных комплексов в сосудах почек может развиваться и без явлений активного поражения клубочков.

Тем не менее, эфферентная терапия (на фоне, конечно, гормональной и цитостатической терапии) курсами плазмафереза до двух в год позволяет на длительный период замедлить прогрессирование и даже сохранить работоспособность больных. Используется и тактика трёх последовательных ежедневных сеансов плазмафереза (с целью удаления интра- и экстраваскулярных антител), с тремя последовательными внутривенными «пульсами» циклофосамида, затем преднизолон с переходом на его поддерживающие дозы [25]. В некоторых случаях оптимальным являлся курс ежемесячных сеансов плазмафереза.

Разительный эффект был получен и при применении курса *каскадного плазмафереза* (7 сеансов за 2 нед), приведшего к полному исчезновению протеинурии. С.У. Лоо и соавт. [12] считают, что и иммуноадсорбция, и плазмаферез в равной мере эффективны при волчаночном нефрите.

В последние годы активно стали использовать и ингибиторы кальциневрина (такролимус) [26], однако надо учитывать и негативные последствия его применения, главным образом нефротоксичные [27], что особенно опасно при высоком риске развития волчаночного нефрита.

Криоглобулинемия характеризуется появлением в циркуляции преципитирующих на холоде криоглобулинов с отложением их в стенках мелких сосудов, в том числе и почек (капилляров, артериол и венул), и симптомами системного васкулита, что способствует развитию и гломерулонефрита.

Плазмаферез играет важную роль в лечении криоглобулинемии, особенно в случаях неэффективности других методов коррекции [28]. С успехом используется и технология *каскадного*

плазмафереза. При этом A.Ramunni и соавт. [29] провели 30 сеансов каскадного плазмафереза за 6 мес и добились не только полного заживления трофических язв, возникших на почве криоглобулинемии, но и значительного уменьшения количества HCV RNA в крови.

Парапротеинемические гемобластозы – группа заболеваний, характеризующиеся моноклональной пролиферацией В-лимфоцитов, секретирующих иммуноглобулины [30]. Прежде всего, к ним относятся миеломная болезнь и макроглобулинемия Вальденстрема. При этом развивается и нефропатия. Методом выбора являются курсы плазмафереза – ежедневно до стабилизации контролируемых показателей (общий белок, вязкость крови), в последующем – повторные процедуры 1–2 раза в неделю при сохранении гипервискозного синдрома [31, 32].

Миеломная тубулярная нефропатия (myeloma cast nephropathy) развивается вследствие задержки в почечных канальцах лёгких белковых цепей (М-протеин) с прогрессирующей почечной недостаточностью, что определяет показания к плазмаферезу, одобренные и Международным миеломным сообществом (International Myeloma Foundation) [33, 34].

B.T. Ciccarelli и соавт. [35] отмечали, что если ритуксимаб вызывал подъём содержания IgM с 3515 до 5270 мг/дл, то плазмаферез способствовал его снижению с 6940 до 4770 мг/дл. S.M. Ansell и соавт. [30] считают, что все больные с симптомами повышенной вязкости крови должны быть в первую очередь подвергнуты лечению с плазмаферезом.

IgA-нефропатия является наиболее частой причиной развития гломерулонефрита с нарушением скорости клубочковой фильтрации, высокой протеинурией и неконтролируемой артериальной гипертензией.

Почки страдают и при сахарном диабете – диабетическая нефропатия является ведущей причиной развития хронической почечной недостаточности, требующей гемодиализа. Диабетическая нефропатия вышла на одно из первых мест среди причин терминальной почечной недостаточности. Больных с сахарным диабетом 1-го типа в Европе и США сейчас около половины среди подвергнутых гемодиализу. Прямая токсичность повышенных концентраций глюкозы для структур нефрона с сопутствующими нарушениями липидного обмена (часты отложения липидов в почках) и последующими склеротическими изменениями клеток мезангиума вместе с отложениями цирку-

лирующих иммунных комплексов лежат в основе поражений почечной паренхимы при диабете. В последние годы обратили внимание на роль «сосудистого эндотелиального фактора роста» как многофункционального цитокина, известного также как фактор сосудистой проницаемости, в развитии микро- и макроваскулярных осложнений при диабете и, в частности, диабетической ретинопатии и нефропатии. Если для сахарного диабета 1-го типа характерным является *иммунокомплексный гломерулонефрит*, то для диабета 2-го типа – *атеросклеротический нефроангиосклероз*.

Вследствие возрастания проницаемости сосудов при нефропатии наиболее ранним сигналом развития такой патологии является обнаружение *микроальбуминурии* (концентрация – 30–200 мг/л или экскреция со скоростью 20–200 мкг/мин), что можно выявить у 29–41% диабетиков при длительности болезни более 5–7 лет. 70% диабетиков с микроальбуминурией страдали и артериальной гипертензией, что усиливает эту связь диабета и нефропатии. В США, кроме 1 млн больных с сахарным диабетом 1-го типа и 13 млн больных с сахарным диабетом 2-го типа, имеется ещё примерно 6 млн людей, у которых эта форма диабета остаётся недиагностированной. Это происходит вследствие всё ещё не налаженной скрининговой диагностики микроальбуминурии, предшествующей протеинурии, поэтому представляется целесообразным её измерение радиоиммунным или иммуноферментными методами, способными измерить уровни 30–200 мг/л. Надо полагать, что и в нашей стране дело обстоит не лучшим образом.

Поэтому во всех этих случаях плазмаферез является патогенетически оправданным методом лечения и профилактики прогрессирования поражений почек. И действительно, использование плазмафереза на фоне иммунодепрессантов позволяет быстрее стабилизировать функцию почек с прекращением прогрессирования почечной недостаточности. При этом, зачастую требуется удаление весьма массивных объёмов плазмы – до 2–2,5 л (1 ОЦП), вначале 3 таких сеанса через день, затем 2–3 сеанса через каждые 2 нед [36].

Поражение почек происходит также при амилоидозе, саркоидозе, псориазе, подагре.

Очаговый сегментарный гломерулосклероз приводит к тяжёлому стероидрезистентному нефротическому синдрому с выраженной протеинурией [37]. Плазмаферез может уменьшить протеинурию, вплоть до полной её ремиссии. Однако он нередко рецидивирует и после пересадки почки [38]. В таких случаях плазмаферез проводился в

течение длительного времени (*до 133 сеансов в течение 35 мес*) еженедельно перед очередным введением ритуксимаба [39, 40]. Плазмаферез, проводимый перед трансплантацией почки с целью удаления антител, помогал снизить частоту рецидивов до 26% против 54% в контрольной группе.

Наиболее распространённая тактика лечения аутоиммунных болезней основана на двухкомпонентной медикаментозной терапии – кортикостероидами и цитостатиками. Они призваны задержать воспроизводство клонов аутореактивных Т- и В-лимфоцитов. По существу, иммуносупрессивная терапия восполняет сниженную функцию Т-супрессоров.

Однако такая терапия не лишена большого количества побочных реакций. Кортикостероиды приводят к кушингоидному синдрому. Глюкокортикоиды, в частности, являются диабетогенными гормонами вследствие подавления ими потребления глюкозы тканями и повышения её продукции печенью.

Другим осложнением длительной глюкокортикоидной терапии является остеопороз. Считается, что эти гормоны ингибируют пролиферацию и дифференциацию остеобластов, стимулируют их апоптоз. Существует и не прямой механизм резорбции костей в результате вторичного гиперпаратиреоза вследствие снижения адсорбции кальция в кишечнике.

Часто стало использоваться внутривенное введение больших доз иммуноглобулинов, приводящих к значительному снижению содержания патологических аутоантител и ингибиторов, и эффект этот превышает период жизни этих иммуноглобулинов, что говорит о более существенной регуляторной коррекции патологических аутоиммунных процессов в организме больных.

Однако при интенсивном внутривенном введении иммуноглобулинов описывают и большее число осложнений. Наиболее часто приводят факты заражения пациентов вирусами гепатита G. Возможно и *развитие острой почечной недостаточности* после такой иммуноглобулинотерапии. Кроме того, описаны и такие серьёзные осложнения, как васкулиты и волчанка, вследствие побочного воздействия введённых вместе с иммуноглобулинами и сопутствующих аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов, летальный гиперчувствительный, не говоря уже о передаче вирусов гепатита C и D и т.д. Отмечается и существенное возрастание вязкости крови при введении высоких доз иммуноглобулинов, что

может создать ряд проблем у пожилых пациентов при наличии сосудистых болезней, криоглобулинемии, моноклональной гаммапатии, высоком уровне липопротеидов,

Следует учесть и то обстоятельство, что иммуноглобулины есть не что иное, как комплексы самых различных антител. Среди них имеются не только ценные для здоровья антитела против разнообразных микробов и вирусов, с которыми донорам приходилось на разных отрезках своей жизни входить в противодействие, но и аутоантитела против антигенов собственных структур. И даже если эти доноры формально считаются здоровыми, тем не менее, не исключаются латентно протекающие и ещё не проявляющиеся манифестирующими симптомами те или иные заболевания. При интенсивной иммуноглобулинотерапии одновременно вводят иммуноглобулины от многих доноров, и общее количество каких-то аутоантител может превысить известную критическую массу и проявиться дополнительной патологией. При этом такая масса иммуноглобулинов из «концентрата здоровья» может превратиться в «*концентратор болезней*» [41].

В последние годы получило распространение лечение аутоиммунных заболеваний с помощью ритуксимаба (rituximab) – химерных моноклональных антител к CD20-антигену В-лимфоцитов, что должно снижать продукцию аутоантител [42]. Тем не менее, описаны и осложнения такого лечения, вплоть до развития полиорганной недостаточности [43].

Следует учитывать и то, что *с возрастом увеличивается риск развития поражений почек*, связанных с расстройствами биохимического и иммунного гомеостаза. В частности, нарастает количество больных, страдающим *метаболическим синдромом* с расстройствами липидного обмена, артериальной гипертензией и *сахарным диабетом 2-го типа*. Всё это сопровождается развитием диабетической нефропатии, которая нередко достигает тяжёлой степени, требующей гемодиализа. Несмотря на поддержание уровня сахара в крови, при этом происходит повреждение эндотелия микрососудов накапливающимися веществами, не поддающимися медикаментозной терапии [45, 46].

С другой стороны – возникают сосудистые расстройства, развивающиеся вследствие *атеросклероза* с сужением просветов сосудов, в том числе и почечных, также далеко не всегда поддающиеся медикаментозной терапии, а операции шунтирования или стентирования коронарных сосудов

не могут быть использованы для коррекции почечных сосудов. Нередки отложения *амилоида* в межклеточных пространствах, что сопровождается и картиной амилоидоза почек.

С возрастом нарастают и аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся системными поражениями различных органов, в том числе и почек. Особенно это касается различных видов системных *васкулитов*, затрагивающих и сосуды почек. Характерным для старческого возраста является появление признаков *паранпротеинемии* с накоплением моноклональных М-компонентов иммуноглобулинов, напоминающих теперь уже миеломную болезнь. Нарастает содержание и *криоглобулинов*. Всё это в значительной степени нарушает микроциркуляцию, в том числе и на уровне клубочков [44].

Так всё более и более проясняется картина расстройств гомеостаза, ведущих к нарастающим органным расстройствам. При этом происходит накопление многих патологических продуктов, размер молекул которых не позволяет им проходить через почку, печень их не разрушает. С другой стороны – сам факт их накопления говорит о том, что и никакие медикаменты не в состоянии помочь в их удалении из организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный выше материал заставляет серьёзно задуматься и взвесить практически безопасную (в умелых руках) процедуру плазмафереза и вышеперечисленные опасности интенсивной иммуноглобулинотерапии, особенно если учесть, что сообщают о них врачи, пользовавшиеся медикаментами авторитетных европейских фармацевтических фирм. Это же относится и к различным вариантам гормональной и цитостатической терапии.

Поэтому именно плазмаферез в состоянии вывести из организма не только иммунные комплексы и аутоантитела, но и патологические продукты биохимического гомеостаза, что способствует нормализации основных метаболических процессов. Следует иметь в виду, что такие высокомолекулярные соединения, как аутоантитела и иммунные комплексы, почки вывести не в состоянии и их можно удалить из организма практически только с помощью плазмафереза.

И только после восстановления биохимического и иммунного гомеостаза можно и нужно проводить медикаментозную или немедикаментозную терапию, соответствующую виду этих заболеваний, используя значительно меньшие дозы этих препара-

тов. При этом необходимо учитывать, что далеко не все медикаменты безопасны и безвредны.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chandnani HK, Jain R, Patamasucon P. Group C streptococcus causing rheumatic heart disease in a child. *J Emerg Med* 2015; 49 (1): 12-14
2. Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9 (2): 71-92
3. Fisher A. Die Wandlung der postinfektiösen Glomerulonephritis. *Ther Umsch* 2015; 72 (3): 141-147
4. Haris A, Arányi J, Braunitzer H et al. Role of plasmapheresis in immunological kidney diseases. Experience from 1050 completed plasmapheresis treatment sessions. *Orv Hetil* 2011; 152 (28): 1110-1119
5. Baweja S, Wiggins K, Lee D et al. Benefits and limitations of plasmapheresis in renal diseases: an evidence-based approach. *J Artif Organs* 2011; 14(1): 9-22
6. Walsh M, Catapano F, Szpirt W et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (4): 566-574
7. Zhang Y, Tang Z, Chen DM et al. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrol* 2014; 15: 128
8. Masmoudi A, Hajiaji Darouiche M, Ben Salah H et al. Cutaneous abnormalities in patients with end stage renal failure on chronic hemodialysis. A study of 458 patients. *J Dermatol Case Rep* 2014; 8 (4): 86-94
9. Inui S. Nalfurafine hydrochloride to treat pruritus: a review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015; 11 (8): 249-255
10. Moledina DG, Perry Wilson F. Pharmacologic treatment of common symptoms in dialysis patients: a narrative review. *Semin Dial* 2015; 28 (4): 377-383
11. Fuhrmann V, Drilz A, Trauner M. Extracorporeal artificial liver support systems in the management of intractable cholestatic pruritus. *Liver Int* 2011; 31 (Suppl. 3): 31-33
12. Петрова ВИ, Джулакян УЛ, Фёдорова ЛН и др. Эффективный плазмаферез у больной с анемией хронических заболеваний. *Материалы XX конференции московского общества гемафереза*. Дубна, 2012; 102-103 [Petrova VI, Djulakyan UL, Fedorova LN. Effektivnyi plazmaferes u bol'noi s anemiei khronicheskikh zabolevanii. Materialy XX konferencii moskovskogo obshchestva gemaferesa. Dubna, 2012; 102-103]
13. Loo CY, Mohamed Said MS, Mohd R et al. Immunoadsorption and plasmapheresis are equally efficacious as adjunctive therapies for severe lupus nephritis. *Transfus Apher Sci* 2010; 43 (3): 335-340
14. Попов АС. Применение безаппаратного мембранного плазмафереза во время ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций. *Эфферентная и физико-химическая медицина* 2011; (4): 27-30 [Popov AS. Primenenie bezapparatnogo membrannogo plazmaferesa vo vremya likvidacii mediko-sanitarnyh posledstviy chrezvychainyh situacii. Efferentnaya i fizikihimicheskaya medicina 2011; (4): 27-30]
15. Bolton WK. Pulmonary renal syndrome and emergency therapy. *Contrib Nephrol* 2010; 165: 166-173
16. Villiger PM, Guillemin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (12): 812-819
17. Balogun RA, Abdel-Rahman EM. Therapeutic plasma exchange and renal related vasculitis: therapeutic apheresis academy 2010. *J Clin Apher* 2011; 26 (5): P. 291-296
18. Casian A, Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23 (1) 12-17
19. Gregersen JW, Kristensen T, Krag SR et al. Early plasma exchange improves outcome in PR3-ANCA-positive renal vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (1, Suppl 70): S39-47
20. Sinico RA, Di Toma L, Radice A. Renal involvement in

anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; 12 (4): 477-482

21. Isoda K, Nuri K, Shoda T et al. Microscopic polyangiitis complicated with cerebral infarction and hemorrhage: a case report and review of literature. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2010; 33 (2): 111-115

22. Pérez-Suárez G, Marrero D, Rodríguez R et al. Goodpasture's syndrome with neurologic involvement and negative ANCA. *Nefrologia* 2010; 30 (5): 584-587

23. Delogu LG, Deidda S, Delitala G, Manetti R. Infectious diseases and autoimmunity. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5 (10): 679-687

24. Hajima N, Michiko A, Atsunori K et al. A case report of efficiency of double filtration plasmapheresis in treatment of Goodpasture's syndrome. *Ther Apher Dial* 2009; 13 (4): 373-377

25. Thompson GR. Therapeutic apheresis in UK. *Эфферентная терапия* 2013; 19 (1): 35 [Efferentnaya terapiya]

26. Yamaji K, Kim YJ, Tsuda H, Takasaki Y. Long-term clinical outcomes of synchronized therapy with plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of steroid-resistant lupus nephritis. *Ther Apher Dial* 2008; 12 (4): 298-305

27. Yoon KH. Efficacy and cytokine modulating effects of tacrolimus in systemic lupus erythematosus: a review. *J Biomed Biotechnol* 2010; 686480

28. Hesselink DA, Bouamar R, van Gelder T. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity. *Ther Drug Monit* 2010; 32 (4): 387-393

29. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev* 2011; 10 (8): 444-454

30. Ramunni A, Lauletta G, Brascia P et al. Double-filtration plasmapheresis in the treatment of leg ulcers in cryoglobulinemia. *J Clin Apher* 2008; 23 (3): 118-122

31. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (9): 824-83

32. Stone MJ. Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (1): 97-99.

33. Варламова СВ, Волкова ЛМ, Петрова ВИ и др. Особенности лечебного гематоза в гематологической клинике. *Эфферентная терапия* 2013; 19 (1): 76 [Varlamova SV, Volkova LM, Petrova VI i dr. Osobennosti lechebnogo gematofereza v gematolochiskoi praktike. *Efferentnaya terapiya* 2013; 19 (1): 76

34. Kleeberg L, Morgera S, Jacob C et al. Novel renal replacement strategies for the elimination of serum free light chains in patients with kappa light chain nephropathy. *Eur J Med Res* 2009; 14 (2): 47-54

35. Gupta D, Bachegowda L, Phadke G et al. Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: a systematic review. *Hemodial Int* 2010; 14 (4): 355-363

36. Ciccarelli BT, Yang G, Hatjiharissi E et al. Soluble CD27 is a faithful marker of disease burden and is unaffected by the rituximab-induced IgM flare, as well as by plasmapheresis, in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9 (1): 56-58

37. Воинов ВА. Метаболический синдром и эфферентная терапия. *Научный Альманах ПСПбГМУ* 2017; (8): 6-10 [Voinov VA. Metabolicheskii sindrom. *Nauchnyi al'manah PSPbGMU* 2017; (8): 6-10]

38. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ et al. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2398-2411

39. Keith DS. Therapeutic apheresis rescue mission: recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Semin Dial* 2012; 25: 190-192

40. Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 495-501

41. Gungor O, Sen S, Kircelli F et al. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplant Proc*

2011; 43: 853-857

42. Воинов ВА. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Эскулап, М., 2010: 40 [Voinov VA. Efferentnaya terapiya. Membranny plasmaferes. Eslulap, M., 2010: 400].

43. Соловьёв СК, Насонов ЕЛ. Новые подходы к лечению аутоиммунных ревматических заболеваний. Анти В-клеточная терапия. *Вестник «МЕДСИ»* 2011; 12: 5-18 [Soloviev SK, Nasonov EL. Novye podhody k lecheniu autoimmunnyh revmaticheskikh zabolevanii. Anyi B-kletochnaya terapiya. *Vestnik "MEDSI"* 2011; 12: 5-18]

44. Ruch J, McMahon B, Ramsey G, Kwaan HC. Catastrophic multiple organ ischemia due to an anti-Pr cold agglutinin developing in a patient with mixed cryoglobulinemia after treatment with rituximab. *Am J Hematol* 2009; 84 (2): 120-122

45. Воинов ВА, Горбенко ПП, Фотеева ТС, Кенаров ПД. Эфферентная терапия в предупреждении преждевременного старения. *Донорология и здоровый образ жизни* 2015; 2: 83-87 [Voinov VA, Gorbenko PP, Foteeva TS, Kenarov PD. Efferentnaya terapiya v preduprezhdenii prejdrevremennogo starenia. *Donozologiya i zdorovyi obraz zizni* 2015; 2: 83-87]

46. Voinov VA. Membrane plasmapheresis in wide range of diseases. Proc. XV ASFA and WAA Joint Conference, San-Francisco, CA, 04-04-2014. P. 32

Сведения об авторах:

Проф. Валерий Александрович Воинов, д-р мед. наук Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, отд. гравитационной хирургии крови. Тел.: (812) 338-78-07, E-mail: voinof@mail.ru

Prof. Valerii A. Voinov MD, PhD, DMedSci. Affiliations: Russia, 197022, Saint Petersburg, L.Tolstoy st. 6/8, build. 44, First Pavlov Saint Petersburg state medical university, Gravitation blood surgery department. Phone: (812) 338-78-07, E-mail: voinof@mail.ru

Константин Степанович Карчевский Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, отд. гравитационной хирургии крови. Тел.: (812) 338-78-07, E-mail: perfusiolog@mail.ru

Konstantin S. Karchevsky, MD Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L.Tolstoy st. 6/8, build. 44, First Pavlov Saint Petersburg state medical university, Gravitation blood surgery department. Phone: (812) 338-78-07, E-mail: perfusiolog@mail.ru

Олег Валерьевич Исаулов Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 44. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, отд. гравитационной хирургии крови. Тел.: (812) 338-78-07, E-mail: Isaulov1@gmail.com

Oleg V. Isaulov, MD Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L.Tolstoy st. 6/8, build. 44, First Pavlov Saint Petersburg state medical university, Gravitation blood surgery department. Phone: (812) 338-78-07, E-mail: Isaulov1@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.02.17 г.
Принята в печать: 06.06.17 г.

© А.Ш.Румянцев, А.Б.Сабодаш, Л.Н.Цветкова, С.Г.Улейчик, А.П.Шутова, 2017

УДК [616.61+616.36]-005.4-053.9

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-102-106

*А.Ш. Румянцев^{1, 2}, А.Б. Сабодаш², Л.Н. Цветкова³, С.Г. Улейчик³,
А.П. Шутова³*

СОЧЕТАННОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК У БОЛЬНОЙ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹Санкт-Петербургский государственный университет, ²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ³Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия

*A.Sh. Rumyantsev^{1, 2}, A.B. Sabodash², L.N. Tsvetkova³, S.G. Uleychik³,
A.P. Shutova³*

COMBINED ISCHEMIC INJURY OF THE LIVER AND KIDNEYS IN SENILE PATIENT

¹Saint Petersburg State University, ²First Saint-Petersburg State Medical University, ³Hospital for veterans of wars, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

Представлено описание случая сочетания острого ишемического повреждения печени и почек у больной старческого возраста с мультиморбидной патологией.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острое повреждение печени, ишемия.

ABSTRACT

Presented the case of a combination of acute ischemic injury of the liver and kidneys in patients of senile age with multimorbidity pathology.

Key words: acute kidney injury, acute liver injury, ischemia.

Остро возникшая ишемия может приводить к повреждению различных органов, в первую очередь тех, которые наиболее активно кровоснабжаются. Как правило, в описаниях подобных клинических случаев основной акцент делается на повреждении только одного органа или системы. Однако в реальной клинической практике часто встречаются ситуации, когда одновременно поражаются органы и системы, на первый взгляд, не имеющие прямых тесных взаимосвязей. В качестве примера можно привести печень и почки. Эти органы являются наиболее важными с точки зрения поддержания гомеостаза. В связи с этим суммарно получают практически половину от объема сердечного выброса. Следовательно, эпизод острой ишемии может рассматриваться, как фактор риска нарушения функции как почек, так и печени.

Ишемическим гепатитом (ИГ) принято называть гипоксическое повреждение печени, сопро-

вождающееся увеличением активности сывороточных трансаминаз более чем в 10 раз выше референтных значений при отсутствии других причин, в первую очередь, вирусной инфекции и лекарственной токсичности [1]. В качестве синонимов в публикациях нередко используют термины «шоковая печень» или «гипоксический гепатит». Морфологически диагноз может быть подтвержден при обнаружении выраженного центрилобулярного некроза гепатоцитов в отсутствии других изменений. Несмотря на то, что биопсию печени редко используют для подтверждения диагноза, считается, что ИГ встречается у каждого двух пациентов из 1000 госпитализированных по любому поводу, у каждого 2–3 из 100 госпитализированных в отделение интенсивной терапии независимо от основного диагноза, и у каждого 10 госпитализированных по любому поводу с превышением сывороточной концентрации аминотрансфераз более чем в 10 раз по сравнению с референтными значениями [2].

Под острым повреждением почек (ОПП) понимают быстрое ухудшение функции почек, о ко-

Румянцев А.Ш. Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 911-267-74-13, E-mail: rash.56@mail.ru

тором судят по динамике креатинина в сыворотке крови и/или снижению почасового диуреза [3]:

- нарастание в течение 48 ч сывороточного креатинина более 26,5 мкмоль/л или более чем в 1,5 раза от исходного, которое, как известно, или предполагается произошло в течение не более 7 сут;

- объем мочи < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч;

Сохраняются представления о выделении в качестве ведущего патофизиологического механизма прerenального, ренального и постренального вариантов синдрома. Острая ишемия почек является, по сути, наиболее легкой, функциональной, потенциально обратимой разновидностью ОПП. Однако недостаточно эффективные или недостаточно оперативные мероприятия по ее коррекции могут привести к трансформации в ренальный вариант – острый канальцевый некроз. Прerenальное ОПП и ишемический острый канальцевый некроз развиваются на догоспитальном этапе в 70%, внутригоспитально – в 39–50% и в отделениях интенсивной терапии – в 17–48% случаев. Основными причинами прerenального ОПП являются сепсис, гиповолемия (как абсолютная, так и относительная) и артериальная гипотензия.

Таким образом, ишемия является важным фактором риска развития как ОПП, так и ИГ. Однако в отечественной литературе мы не нашли подобных описаний. Приводим собственное наблюдение.

Пациентка М., 79 лет, госпитализирована в Санкт-Петербургское ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» 05.02.2017 г. в экстренном порядке в связи с остро развившимися после осевой нагрузки болями в грудном отделе позвоночника, резко усиливающимися при движении.

Из анамнеза известно, что боли в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника при механической нагрузке периодически беспокоят около 10 лет. При ухудшении самочувствия соблюдала полупостельный режим, принимала короткие курсы нимесулид. Ранее в экстренной госпитализации не нуждалась. Страдает гипертонической болезнью в течение 15 лет. Около 10 лет знает о наличии сахарного диабета 2-го типа, корректируемого диетой. В 2009 г. произведена экстирпация матки в связи с подозрением на рак, по данным морфологического исследования диагноз исключен. Через 2 мес после операции перенесла острый инфаркт миокарда без зубца Q в области передней стенки левого желудочка, в 2010 г. – острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии с остаточными явлениями в

виде дизартрии. В течение последних 5 лет регулярно принимала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бисопролол, аторвастатин, курсами винпоцетин, триметазидин, кальций-D₃ никомед форте, препараты железа.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное. Избыточного питания. Индекс массы тела 34 кг/м². Сознание ясное. Ориентирована в пространстве, времени и собственной личности. Сбор анамнеза затруднен в связи с дизартрией после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения. Умеренный акроцианоз, пульс ритмичный 94 в 1 мин, АД 80/120 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Дыхание жесткое, ослаблено, хрипов нет. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает из-под реберной дуги, край закруглен, безболезненный. Пастозность стоп.

В клиническом анализе крови эритроциты $4,17 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 129 г/л, тромбоциты $215 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,1 \times 10^9/л$, формула без особенностей, СОЭ 15 мм/ч.

В биохимическом анализе крови билирубин общий 7,9 мкмоль/л, АСТ 24,0 ЕД/л, АЛТ 15,5 ЕД/л, общий белок 68,6 г/л, креатинин 103,4 мкмоль/л, мочевины 6,4 ммоль/л, глюкоза 5,6 ммоль/л, холестерин общий 4,4 ммоль/л, ЛПВП 1,0 ммоль/л, триглицериды 3,0 ммоль/л, амилаза 5,5 ЕД/л, креатинкиназа МВ 11,3 ЕД/л. Расчетная величина скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI 55 мл/мин/1,73 м².

В анализе мочи pH 5,0, удельный вес 1019, белок 0 г/л, глюкоза 0 ммоль/л, лейкоциты 10–12 в п/зр, эпителий плоский ++, бактерий нет.

На спондилограмме грудного отдела позвоночника в двух проекциях ось не искривлена, умеренно выраженный кифоз. Распространенное снижение высоты межпозвонковых пространств, более выраженное в Th5–Th11, субхондральный склероз замыкательных пластинок тел позвонков, вентральные и боковые краевые костные разрастания, обызвествление передней продольной связки с формированием скрывающих дужек.

Заключение: рентгенологические признаки остеохондроза грудного отдела позвоночника II–III стадии. Высота тел позвонков сохранена, костная структура без участков патологических деструктивных изменений.

На рентгенограмме поясничного отдела позвоночника в двух проекциях ось позвоночника умеренно искривлена влево на уровне L2–L3. По-

ясничный лордоз усилен. Определяется небольшое снижение высоты межпозвонкового промежутка на уровне L1–L2 с умеренно выраженным субхондральным склерозом замыкательных пластинок тел данных позвонков. Краевые костные разрастания по боковым поверхностям тел L1–L5. Рентгенологические признаки начальных проявлений спондилоартроза L3–L4, L4–L5 и L5–S1 I стадии. Рентгенологических признаков костно-травматических и деструктивных изменений не определяется. Окружающие мягкие ткани без дополнительных включений, структура не изменена.

Заключение: остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Рентгенологические признаки начальных проявлений спондилоартроза L3–L4, L4–L5 и L5–S1 I стадии.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС 75 в 1 мин, признаки гипертрофии левого желудочка.

УЗИ органов брюшной полости и почек.

Печень: косой внутренний размер правой доли 189 мм, краниокаудальный размер левой доли 90 мм, контуры ровные, высокая эхогенность, нечеткость сосудистого рисунка, структура неоднородная, воротная вена 10 мм в диаметре, желчные ходы не расширены, холедох диаметром 6 мм. Желчный пузырь 73×26 мм, толщина стенок 2 мм. Единичные конкременты до 7 мм. Поджелудочная железа головка 39 мм, тело 16 мм, хвост 18 мм, структура неоднородная, контуры ровные. Селезенка 89×48 мм, однородной структуры. Почки: размеры – правая 98×41 мм, левая 102×51 мм, расположение обычное. Паренхима сохранена справа 12 мм, слева 16 мм, конкременты не выявлены, полостная система не расширена, не деформирована.

Заключение: увеличение печени за счет правой доли. УЗИ-признаки жирового гепатоза. Диффузные изменения структуры поджелудочной железы. ЖКБ. Мелкие единичные конкременты желчного пузыря.

Клинический диагноз: дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника. Распространенный остеохондроз позвоночника, преимущественно нижнегрудного и поясничного отделов с синдромом вертеброгенной торакалгии, люмбагии.

Больная получала терапию кеторолаком 30 мг/сут в/м, дексаметазоном 8 мг/сут в/в, фуросемидом 40 мг/сут, эналаприлом 10 мг/сут, витаминами группы В, мафусолом.

В течение трех суток постепенно отметила существенное уменьшение болевого синдрома. 08.02.2017 г. вечером отметила появление головной боли, что расценила как реакцию на повы-

шение артериального давления. Не обращаясь к медперсоналу самостоятельно приняла дополнительно 10 мг эналаприла, через 30–40 мин после этого встала с постели и потеряла сознание. При измерении артериального давления – 60/40 мм рт. ст. Переведена в отделение интенсивной терапии, где на фоне отмены эналаприла и фуросемида, введения больших объемов жидкости артериальное давление стабилизировано на привычных цифрах 120/80 мм рт. ст. На следующий день на ЭКГ появилась депрессия ST в V₁–V₆. В биохимическом анализе крови: креатинин 444 мкмоль/л, фибриноген 900 мг%, ЛДГ 789 МЕ/л, АЛТ 187 ЕД/л, АСТ 431 ЕД/л, креатинкиназа МВ 115 ЕД/л, тропонин I 0,310 нг/мл. По данным иммуноферментного анализа HBsAg и Anti-HCV не выявлены.

Состояние больной расценено как острый инфаркт миокарда в области передней и боковой стенок левого желудочка. При ЭХО КГ левое предсердие 52 мм, левый желудочек 49/30 мм, ИММЛЖ 124 г/м², фракция выброса по Simpson 69%, зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Кальцификаты в аортальном и митральном клапанах без признаков нарушения внутрисердечной гемодинамики.

К терапии добавлены эноксипарин 160 мг/сут, периндоприл 2 мг/сут, метопролол 100 мг/сут. В биохимическом анализе крови 10.02.2017 г. креатинин 467 мкмоль/л, мочевины 28,4 ммоль/л, общий белок 62 г/л, альбумин 32 г/л, глюкоза 8,17 ммоль/л, ЛДГ 686 МЕ/л, АЛТ 457 ЕД/л, АСТ 407 ЕД/л, креатинкиназа МВ 141 ЕД/л, тропонин I 0,210 нг/мл, СРБ 99,4 мг/л.

В дальнейшем отмечалось постепенное снижение концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины, трансаминаз. Полная нормализация перечисленных показателей была отмечена через 2 нед, после чего выписана на амбулаторное лечение.

Одновременно нарушение функции печени и почек нередко расценивают как гепаторенальный синдром. Однако для гепаторенального синдрома Международным обществом асцита разработаны четкие критерии [4]:

1. Цирроз печени с асцитом.
2. Уровень сывороточного креатинина >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл).
3. Отсутствие нормализации содержания сывороточного креатинина (до <133 мкмоль/л) спустя, как минимум, 2 сут после отмены диуретиков и восполнения объема циркулирующей крови альбумином в дозе 1 г/кг МТ, но не > 100 г/сут.

4. Отсутствие шока.

5. Отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксичных препаратов.

6. Отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, проявляющихся протеинурией > 500 мг/сут, микрогематурией более 50 эритроцитов в поле зрения и/или изменениями структуры почек по данным УЗИ.

У нашей пациентки отсутствовал главный критерий – цирроз печени с асцитом. В таком случае в качестве причин поражения печени можно было обсуждать три причины: острую ишемию, побочное действие лекарственных средств, вирусную инфекцию. Данных в пользу вирусного гепатита В или С получено не было. Среди лекарственных препаратов, которые больная принимала, особое внимание было обращено на кеторолак. Он является препаратом выбора для купирования интенсивной боли при травме у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ревматоидным артритом, остеоартритом и т.д., так как по эффективности сопоставим с морфином. Учитывая механизм действия – неселективное угнетением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 – он может обладать гепатотоксическими и нефротоксическими свойствами. Однако в реальной клинической практике основными побочными эффектами при использовании препарата в дозе 30 мг являются кожный зуд (1,5%), головная боль (4%), тошнота (10%), головокружение (15%) [5]. В недавнем двойном слепом рандомизированном исследовании бразильские авторы не выявили негативного влияния на уровень трансаминаз и креатинина кеторолака в дозе 10 мг сублингвально 3 раза в день в течение 10 сут.

У больной имелись признаки хронического повреждения печени и почек. Наличие центрального ожирения, гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии, сахарного диабета, гепатомегалия, результаты ультразвукового исследования, нормальный уровень трансаминаз при поступлении, отсутствие данных в пользу вирусного гепатита, отсутствие вредных привычек свидетельствовали в пользу неалкогольной жировой болезни печени [6].

К дополнительным факторам риска гепатотоксичности в данном случае можно отнести старческий возраст, женский пол, периодический прием нестероидных противовоспалительных средств в анамнезе.

У больной также имелись факторы риска развития острого повреждения почек [7]: старческий возраст, сахарный диабет, артериальная гипер-

тензия, сочетанный прием ингибиторов АПФ и нестероидных противовоспалительных средств до госпитализации. В то же время, расчетная величина скорости клубочковой фильтрации позволяла говорить о хронической болезни почек С3а стадии.

Несмотря на перечисленные выше ограничения, учитывая наличие выраженного болевого синдрома, выбор кеторолака у нашей пациентки был вполне оправдан.

Непосредственной пусковой причиной ухудшения состояния больной послужил эпизод артериальной гипотензии от 08.02.2017 г. Развитие острого инфаркта без зубца Q подтверждалось повышением уровня тропонина I, характерными изменениями на ЭКГ. Отсутствие признаков нарушения глобальной сократимости миокарда, степень увеличения концентрации в сыворотке крови и сроки нормализации показателя свидетельствуют о том, что гипертрансаминаземия была обусловлена не только поражением миокарда, но и печени. Возможно, что применение дексаметазона в определенной мере предотвратило более значимый выраж АЛТ и АСТ.

Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови максимально до 467 мкмоль/л соответствовало III стадии острого повреждения почек. Острый инфаркт миокарда рассматривают как один из факторов риска развития острого повреждения почек. Однако основным патофизиологическим механизмом развития последнего является снижение сердечного выброса, чего у нашей больной отмечено не было. Поэтому пусковым моментом развития острой дисфункции почек также можно считать эпизод артериальной гипотензии.

Старческий возраст пациентки, мультиморбидность, 51 балл по шкале APACHE III позволяли оценивать прогноз как сомнительный. Мы считаем, что именно своевременно начатая активная терапия способствовала восстановлению функции почек и печени.

Описанием данного случая мы хотели привлечь внимание к обычной в клинической практике ситуации, когда у больного старческого возраста возникает дисфункция нескольких систем. Нередко при этом адекватное лечение запаздывает в связи с ожиданием рекомендаций узких специалистов. Вместе с тем, понимание механизма развития осложнений позволяет быстро оптимизировать тактику ведения. Основной причиной остро одновременно возникшего сочетания нарушений функции почек и печени у нашей больной послужил эпизод артериальной гипотензии. В подобной ситуации определяющее

значение имеет экстренность выполнения необходимых лечебных мероприятий. Только в этом случае можно рассчитывать на успешный исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lightsey JM, Rockey D.C. Current concepts in ischemic hepatitis Curr Opin Gastroenterol 2017; 33:158–163 DOI:10.1097/MOG.0000000000000355
2. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The Incidence and Outcomes of Ischemic Hepatitis: A Systematic Review with Meta-analysis. *The American journal of medicine* 2015;128(12):1314-21 doi: 10.1016/j.amjmed.2015.07.033
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015: 488с
4. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56(9):1310-1318
5. Motov S, Yasavolian M, Likourezos A et al. Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* 2016; Dec 16. pii: S0196-0644(16)31244-31246. doi: 10.1016
6. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Шульпекова ЮО. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. *Российские медицинские вести* 2009; 14(3): 70-82
7. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. часть I. *Нефрология* 2016;20(1):79-104. DOI:10.24884/1561-6274-2016-1-79-104

Сведения об авторах:

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.
Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 911-267-74-13, E-mail: rash.56@mail.ru
Prof. Alexandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a. Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy. 197022, St-Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Department of propedeutics of internal diseases. Phone: +7(812) 911-267-74-13 E-mail: rash.56@mail.ru

Доц. Сабодаш Анастасия Борисовна, канд. мед. наук
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа. Тел.: (812) 234-91-91, E-mail: sabodash@list.ru
Anastasiya B. Sabodash MD, PhD,
Affiliations: Russia, 197022, St-Petersburg, L'va Tolstogo str. 6-8 Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Department of Nephrology and dialysis, associate professor. Phone (812) 234-91-91; E-mail: sabodash@list.ru

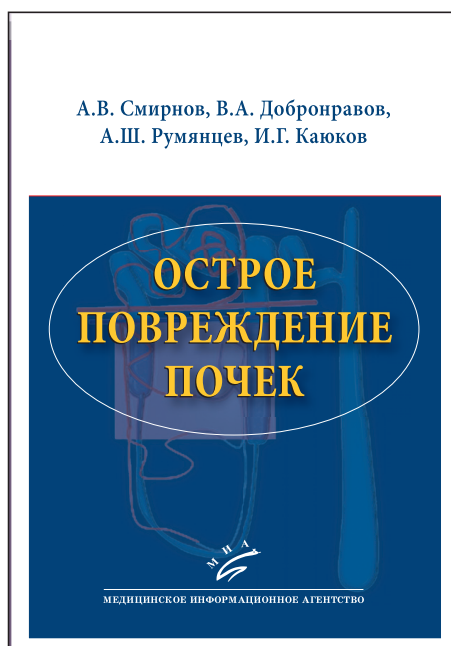
Цветкова Людмила Николаевна
193079, Россия, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21/2. СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», заместитель начальника госпиталя по медицинской части. Тел.: +7 911-948-78-63, E-mail: tsvetkova.In@mail.ru
Tsvetkova Lyudmila MD
Affiliations: 193079, Russia, St-Petersburg, Narodnay St., 21/2 City of St-Petersburg Budget Institution of health»Hospital for veterans of wars» Deputy Head of the Hospital for medicine. Phone: +7 911-948-78-63, E-mail: tsvetkova.In@mail.ru

Улейчик Сергей Григорьевич
193079, Россия, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21/2. СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», заместитель начальника госпиталя по терапии. Тел.: +7 921-184-83-36, E-mail: suleu@mail.ru
Uleychik Sergey, MD
Affiliations: 193079, Russia, St-Petersburg, Narodnay St., 21/2 City of St-Petersburg Budget Institution of health»Hospital for veterans of wars» Deputy chief of the Hospital for therapy. Phone: +7 921-184-83-36, E-mail: suleu@mail.ru

Шутова Анна Петровна
193079, Россия, Санкт-Петербург, ул. Народная, д. 21/2. СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», заведующая 15-м терапевтическим отделением. Тел.: +7 911-299-29-31, E-mail: annapsh@mail.ru
Shutova Anna
Affiliations: 193079, Russia, St-Petersburg, Narodnay St., 21/2 City of St-Petersburg Budget Institution of health»Hospital for veterans of wars» Head of the 15th Therapy division. Phone: +7 921-184-83-36, E-mail: annapsh@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.02.17 г.
Принята в печать: 06.06.17 г.



Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз.....	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)	305
5.1. Профилактика ОПП	305
5.2. Лечение преренального ОПП	320
5.3. Лечение ренального ОПП	329
5.4. Лечение постренального ОПП	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
Литература	352
Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей	368
Литература	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев)	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3. Профилактика сепсиса	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе	379
Литература	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев)	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни	388
Литература	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1. Терминология и определения	393
6.4.2. Этиопатогенез	394
6.4.3. Эпидемиология	395
6.4.4. Клиника и диагностика	396
6.4.5. Профилактика и лечение	397
6.4.6. Заключение	411
Литература	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков)	415
Литература	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова)	430
Литература	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
Литература	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. журнал издается в шести номерах. Три номера журнала – тематические:

№2 представляет материалы к Всемирному Дню Почки (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Бобкова Ирина Николаевна);

в №3 размещаются публикации нефрологов-педиатров (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Савенкова Надежда Дмитриевна);

в №5 – публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов РФ (выпускающий редактор д-р мед. наук профессор Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения

Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов нефрологов в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

Материалы для последипломного образования по нефрологии

- Официальные документы
- Юбилей
- Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назна-

чения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего этического комитета.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет не менее 6 месяцев. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается подписчикам журнала, являющимся докторантами, аспирантами или соискателям. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена зав. редакцией Карунной Анне Викторовне в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12-го кегля через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210×295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать В ОДНОМ ФАЙЛЕ: 1) титульный лист на русском и английском языках; 2) реферат на русском и английском языках; 3) ключевые слова на русском и английском языках; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов; 10) сведения о каждом из авторов (аффилиацию).

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках: 1) фамилию, имя, отчество всех авторов (полностью); 2) название статьи, которое должно быть информативным, достаточно кратким и соответствовать ее содержанию; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, ПСПбГМУ и т.д. недопустимы; 4) контактные данные (страна, почтовый адрес учреждения с индексом, подразделение, должность, адрес электронной почты, телефон).

Сведения об авторах необходимо приводить в соответствии со следующим образцом:

Сведения об авторах:

Проф. Кротов Михаил Петрович

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор. Тел.: +7(812) 346-39-26, E-mail: krotov@mail.ru

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia, 197022 Saint-Petersburg, L. Tolstoy str., 17, build. 54, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases, professor. Phone +7(812) 346-39-26, E-mail krotov@mail.ru

Доц. Сергеев Роман Викторович, канд. мед. наук

Россия, 198125, Санкт-Петербург, Наб. реки Фонтанки, д.154. Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, отделение гемодиализа, руководитель. Тел.: +7 (812) 676-25-13, E-mail: yaddd@yandex.ru.

Associate prof. Roman V.Chernikov MD, PhD.

Affiliations: Russia 198125, Saint-Petersburg, Emb. Fontanka river, 154. Northern-Western regional endocrine center of Saint-Petersburg multidisciplinary center Hemodialysis unit, chair. Phone: +7(812)6793597 E-mail: serg@mail.ru.

Следует указать, с кем из авторов Редакция и читатели могут вести переписку. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и включать пять обязательных рубрик: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять не более 200–250 слов. После реферата размещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируются необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистического анализа данных. При упоминании аппаратуры, лекарственных препаратов, компьютерных программ в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (компания, страна-производитель); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставить их с литературными данными, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

Объединение рубрик (например «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Тексты и рубрикация, а также рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений могут быть произвольными.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указывают инициалы и фамилию только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы**, так как подробное ознакомление с ними затруднительно и основные результаты должны быть представлены в открытой печати в виде журнальных статей.

Таблицы. Таблицы располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая ± ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости.

При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте первого упоминания. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG, а фотографии – только в

формате *TIF. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате только за счет авторов.* Авторы, желающие разместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать вопрос с Редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL: <http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта на содержание статьи.

Выражение признательности

После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;

поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

раскрыть финансовые отношения, которые могут

повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.* Нежелательно включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, а также тезисы докладов. Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Приветствуются ссылки на статьи в журнале «Нефрология». Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20% от библиографического списка. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) цифровой индекс doi (при наличии). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в зарубежных источниках – «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках – «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и ее выходные данные. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома,

указание номера журнала необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу <http://punto.yandex.ru/win/release>).

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Цитируемая в библиографическом списке ссылка должна завершаться цифровым идентификатором объекта (doi). Это касается всех публикаций на иностранных языках, так как пока не все издания в РФ снабжают статьи цифровым идентификатором объекта.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. *Bolezn' i zdorov'e: dve storony prisposoblenija*. Medicina, M., 1998; 5–17]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89 [Nozdrachev AD. *Funkcional'naja morfologija serdechno-sosudistoj sistemy*. V: Chazov EI, red. *Bolezni organov krovoobrashhenija*. Medicina, M., 1997; 8–89].

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45–49 [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamhalova MSh i dr. *Diabeticheskaja nefropatija: faktory riska bystrogo progressirovaniya pochechnoj nedostatochnosti*. Ter arh 1999; (6): 45–49]

2. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med*. 2010;123(11):1001–1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

3. Volpe MJ, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integr Blood Press Control*. 2012;5:19–25. doi: 10.2147/IBPC.S13784

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндouroлогии* (Москва, 4–6 июня 2008 г.). М., 2008; 265–266 [Trapeznikova MF, Dutov VV, Bazaev VV i dr. «Ideal'noe» drenirovanie verhnih mochevyh putej pri lechenii mochekamennoj bolezni. *Materialy Pervogo Rossijskogo kongressa po jendourologii* (Moskva, 4–6 ijunja 2008). M., 2008; 265–266].

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа (его образец в электронном виде доступен на сайте журнала «Нефрология» <http://journal.nephrolog.ru>). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего этического комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Редакция не предоставляет бесплатный экземпляр журнала автору/авторам публикации.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. При соблюдении всех вышеперечисленных правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом

автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке.

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющие собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения.

5. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав.

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет.

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающиеся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц.

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. Допускается использование материалов всеми

перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами.

12. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы) тем самым соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

13. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

Адрес редакции: 197101, СанктПетербург, ул Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».

Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15

E-mail: journal@nephrolog.ru интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».
Подписные индексы: полугодовая подписка – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал		индекс издания 45860	
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:	
наименование издания			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс адрес			
Кому фамилия, инициалы			

Доставочная на газету журнал		индекс издания 45860	
карточка			
НЕФРОЛОГИЯ		наименование издания	
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов	
на 20__ год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс адрес			
Кому фамилия, инициалы			
Телефон:			

Абонемент на газету журнал		индекс издания 47959	
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:	
наименование издания			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс адрес			
Кому фамилия, инициалы			

Доставочная на газету журнал		индекс издания 47959	
карточка			
НЕФРОЛОГИЯ		наименование издания	
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов	
на 20__ год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс адрес			
Кому фамилия, инициалы			
Телефон:			

